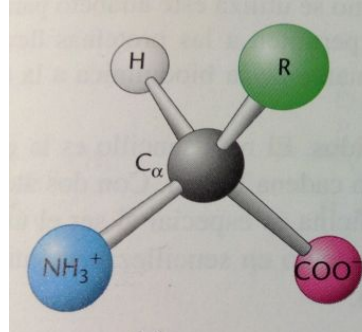


PÉPTIDOS Y ESTRUCTURA DE PROTEÍNAS

Polímeros cuyos monómeros son L- α -aminoácidos



El peso medio de un aa es de 110 g/mol = 110 Da

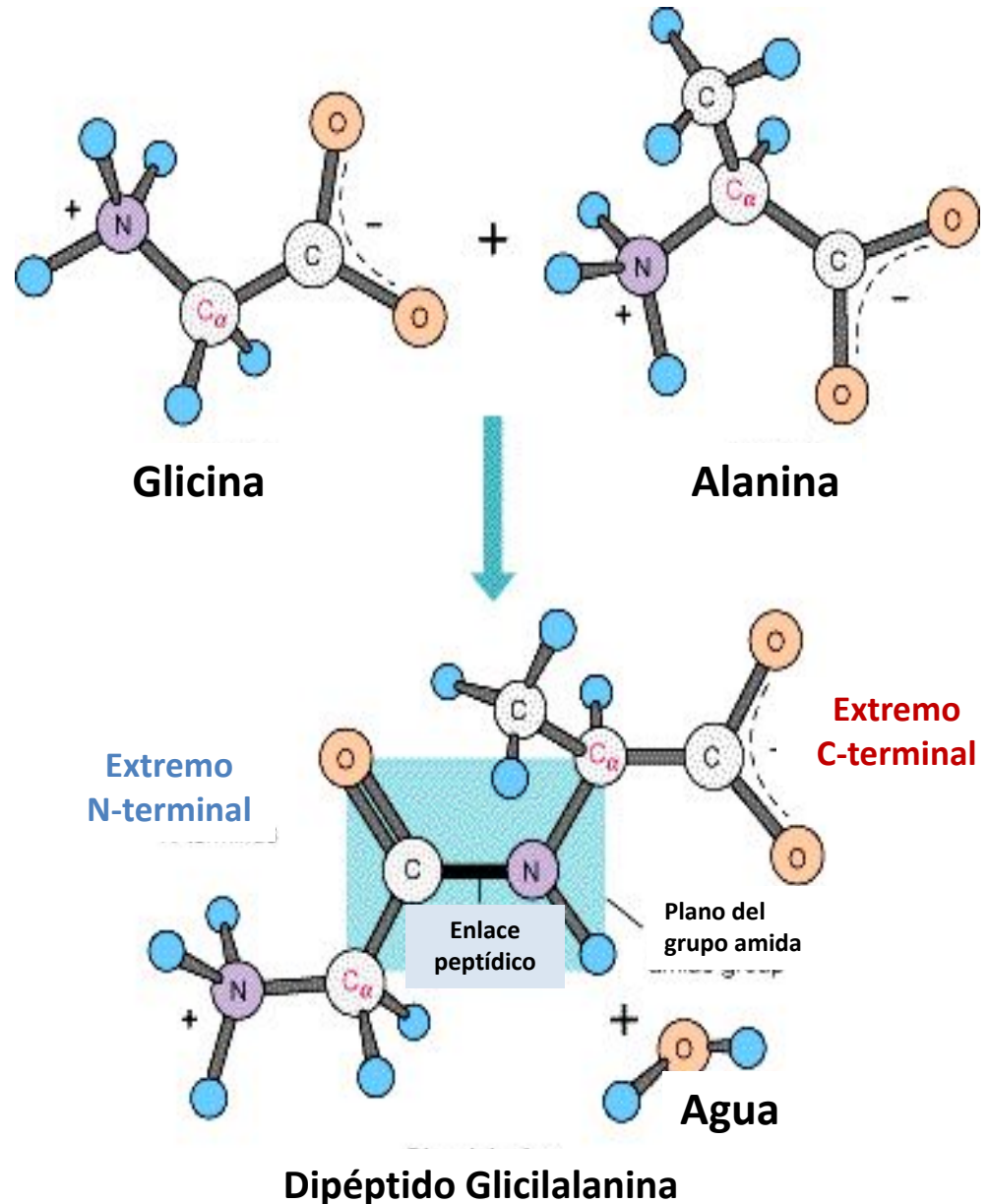
- **Oligopéptidos**
2-10 aa lo que corresponde a 220 Da-1100 Da (o 0,22 kDa-1,1 kDa)
- **Péptidos**
10-50 aa lo que corresponde a 1100 Da-5500 Da (o 1,1 kDa-5,5 kDa)
- **Proteína**
50-27.000 aa lo que corresponde a 5500 Da-2.970.000 Da (o 5,5 kDa-2.970 KDa)

Enlace peptídico

Enlace peptídico

- El enlace peptídico se forma por una **reacción de condensación** catalizada enzimáticamente.

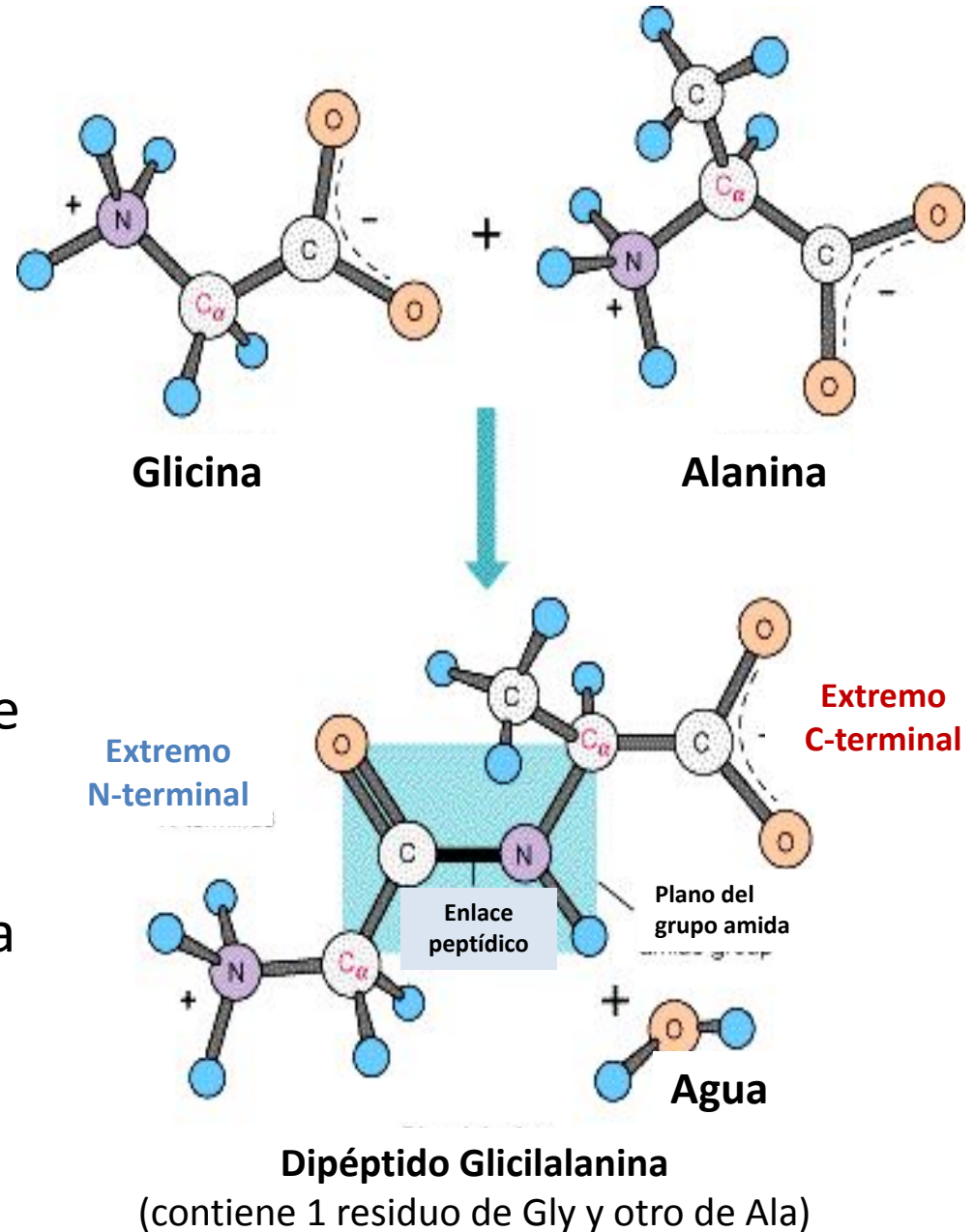
Se une el grupo carboxilo (-COOH) de un aminoácido con el grupo amino (-NH₂) del siguiente, se libera una molécula de agua (H₂O)



Enlace peptídico

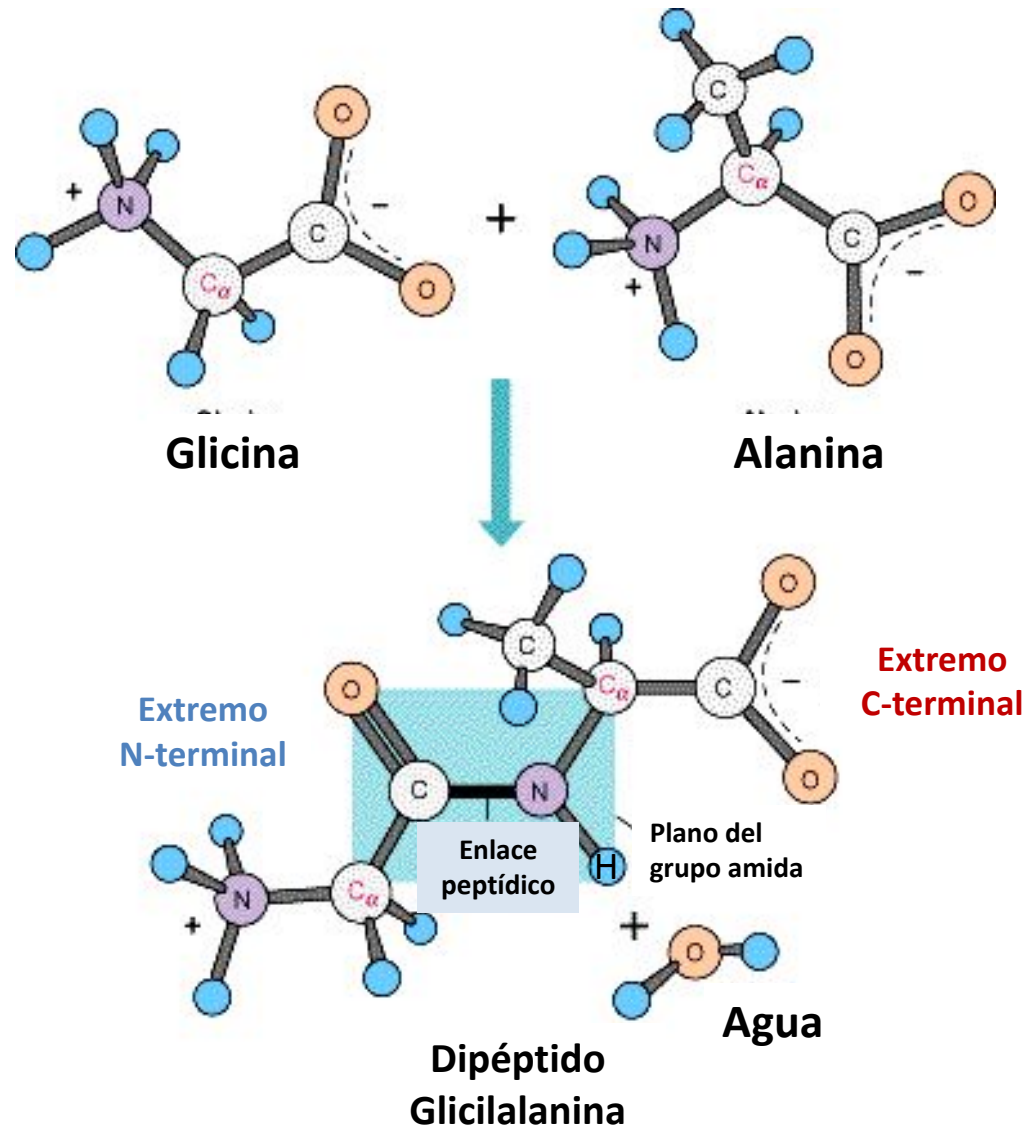
- **Aminoácido libre:** cuando está libre y completo, con todos sus átomos (su grupo amino -NH_2 y su grupo carboxilo -COOH intactos).
- **Residuo de aminoácido:** cuando ya es un "eslabón" de la cadena. Ya no tiene todos sus átomos originales (es un residuo) porque "perdió" una parte para formar el enlace peptídico.

Aminoácidos libres Gly y Ala

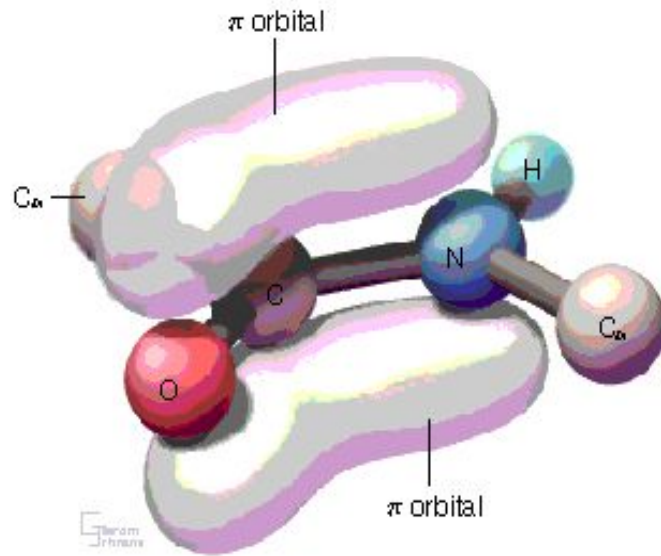


Enlace peptídico

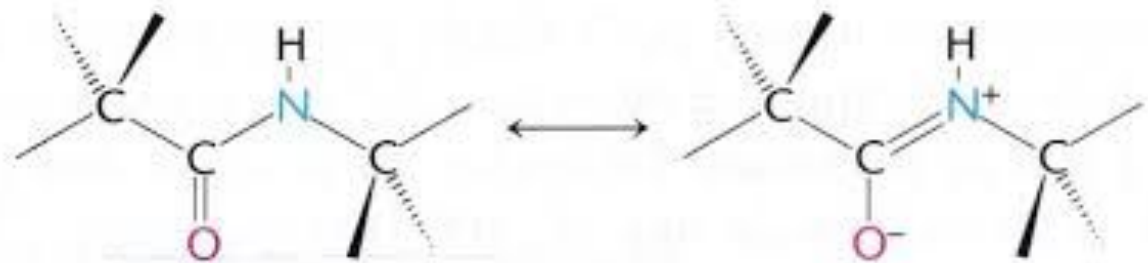
- En las células, la **formación de los enlaces peptídico** no ocurre al azar. Sucede **dentro de los ribosomas** durante la síntesis de proteínas.
- **Existe direccionalidad.** Polimeriza desde el N-ter hacia el C-ter.
- En el enlace peptídico el **C=O** está en posición trans respecto al **H**



Enlace peptídico



Estabilización por resonancia



Estructuras resonantes del enlace peptídico

- **átomos en un mismo plano**

La diferencia de electronegatividad entre los átomos O, C y N causa una deslocalización de los electrones, dando lugar a una estabilización por resonancia. Esto no permite que el C=O y el C-N roten libremente, es rígido

- **carácter parcial de doble enlace**

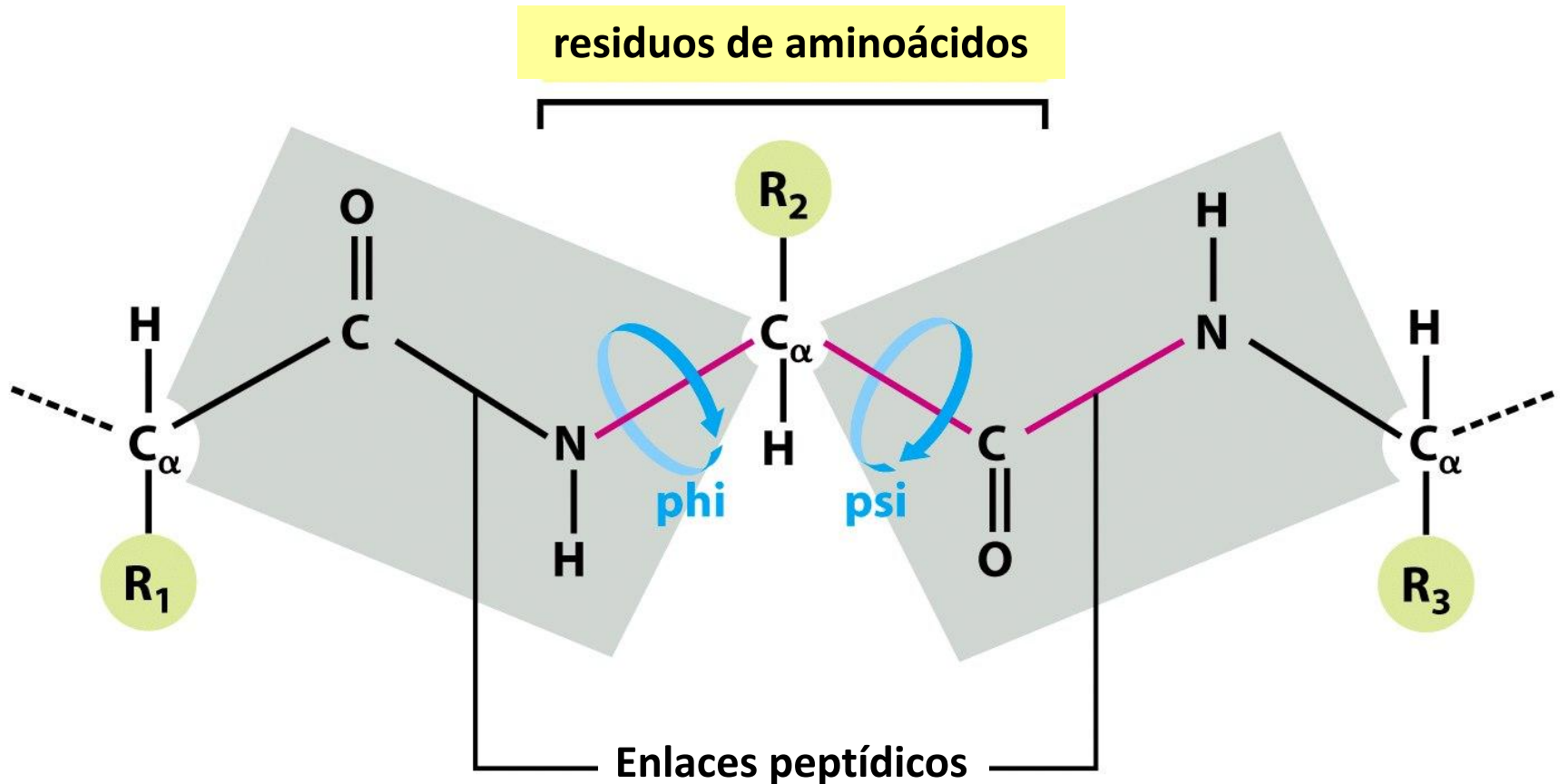
distancia del enlace peptídico 1.32 Å

distancia del enlace doble C=N 1.27 Å

distancia del enlace simple C-N 1.49 Å

Enlace peptídico

- La rigidez del enlace peptídico limita el rango de conformaciones que pueden ser asumidas por una cadena polipeptídica



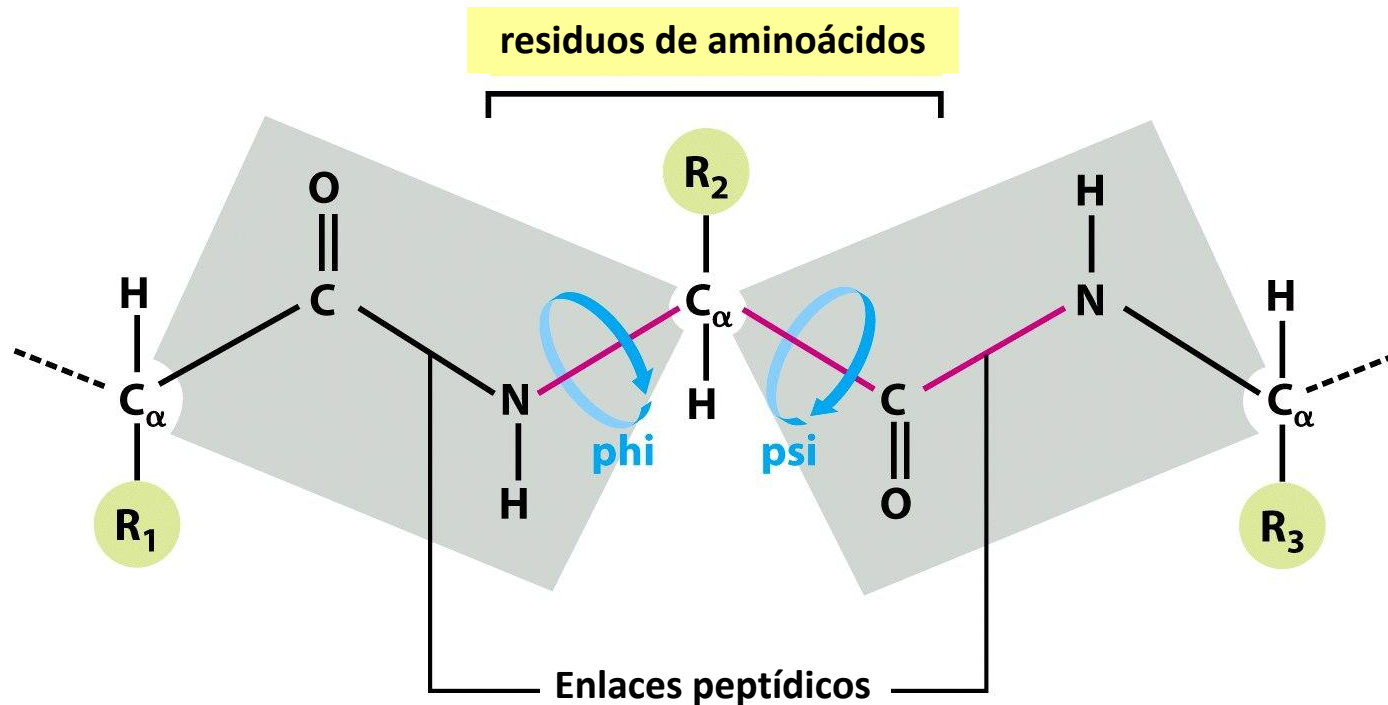
Podemos considerar a la cadena principal/ esqueleto carbonado/ **cadena polipeptídica** como una serie de planos rígidos y consecutivos que comparten un punto de rotación en el carbono alfa

Enlace peptídico

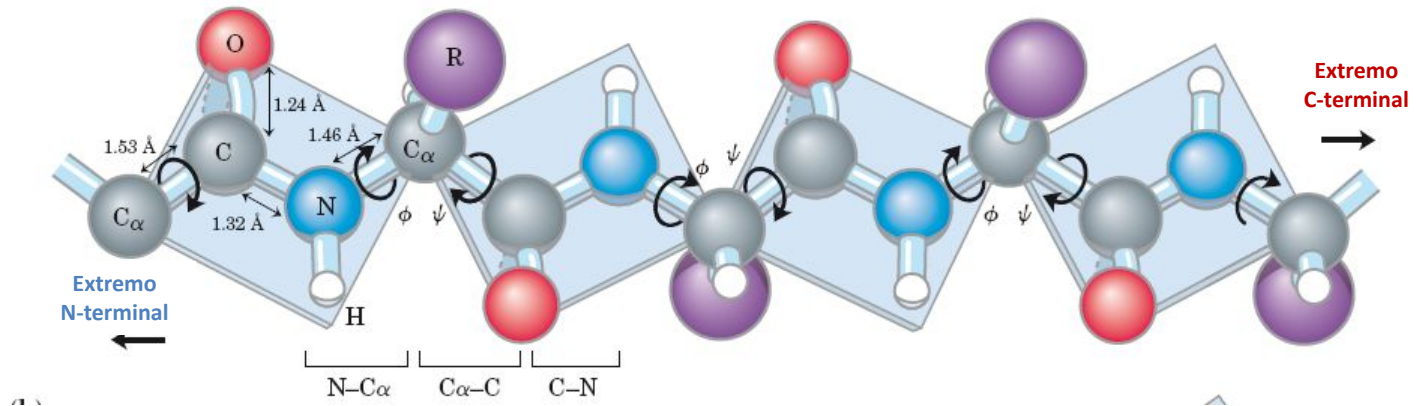
El enlace entre el C_α y el N y el enlace entre el C_α y el grupo carbonilo ($C=O$)

son enlaces simples que rotan libremente dando lugar a diferentes orientaciones

Los ángulos phi y psi definirán “el paso” de la cadena polipeptídica



Enlace peptídico



las conformaciones del esqueleto polipeptídico pueden describirse por sus ángulos de torsión phi y psi

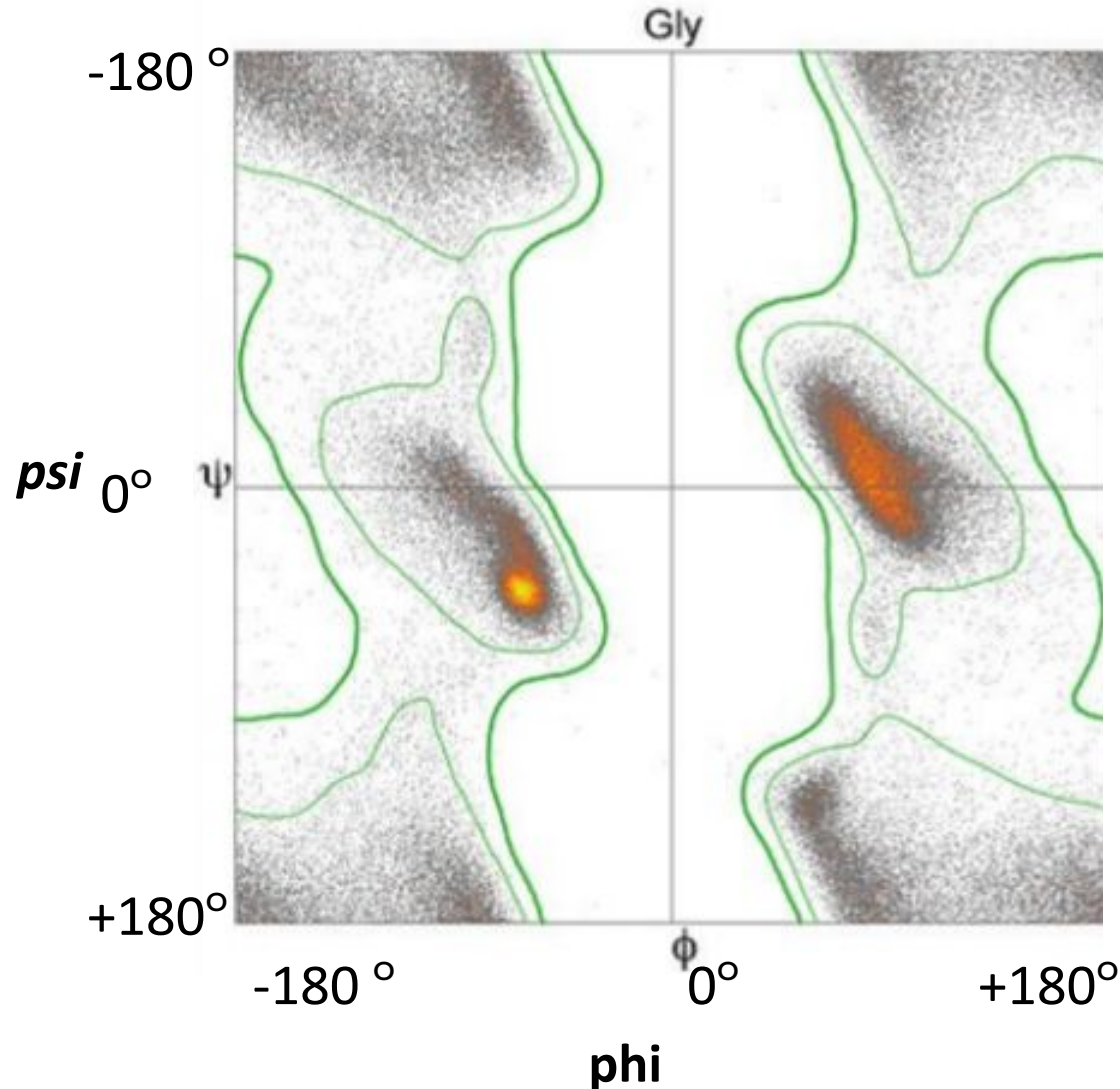
Dorothy Hodgkin, 1964 Premio Nobel de Química (*estructura cristalografica de moleculas como colesterol , penicilina , vitamina B12, insulina*).

Linus Pauling Premio Nobel de Química en 1954, descripción de la naturaleza de los enlaces químicos y de la estructura de la *hélice alfa*.

Gopalasamudram N. Ramachandran. No ganó el Nobel... demostró que los aminoácidos están limitados a un número finito y limitado de conformaciones. Develó también la estructura de triple hélice



Gráfico de Ramachandran

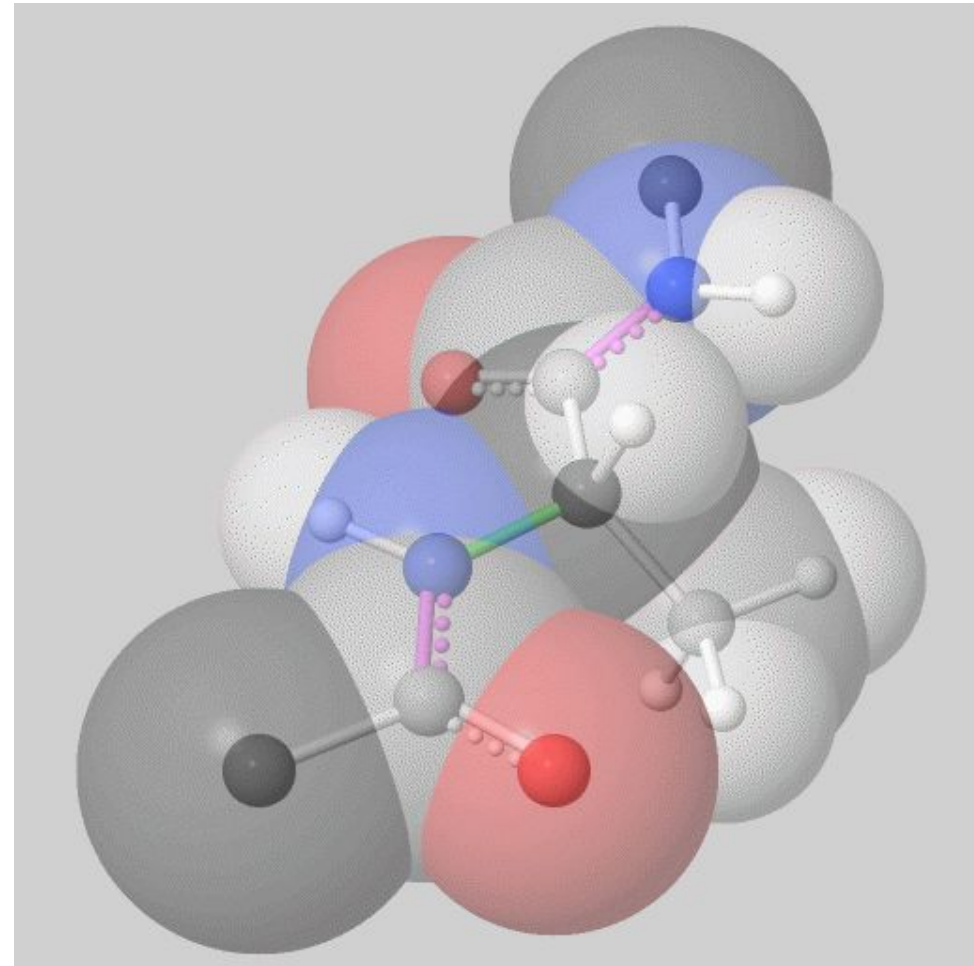
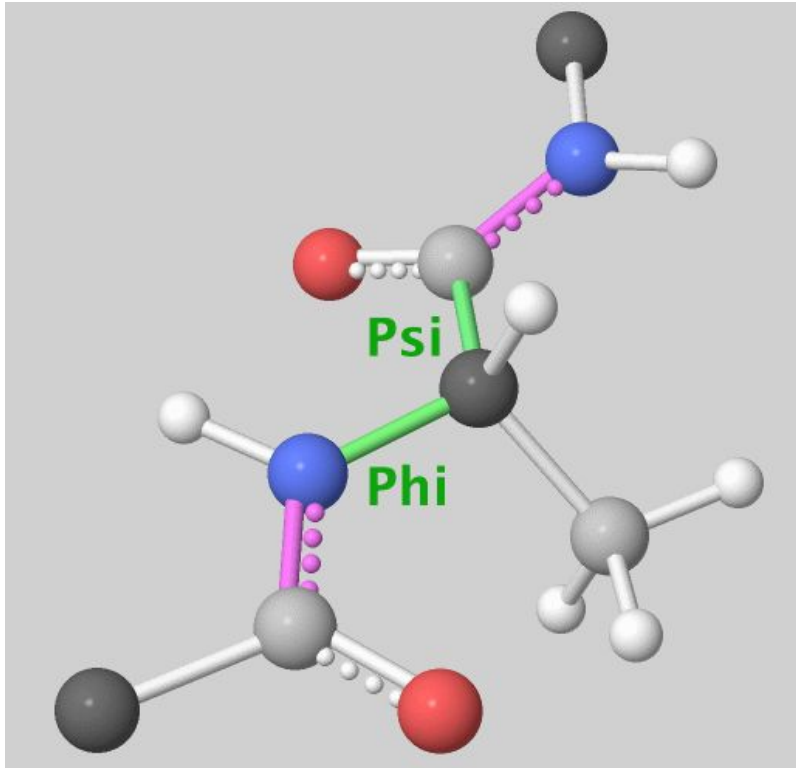


Ramachandran demostró mediante modelos computacionales de polipéptidos la limitación de conformaciones de cada aminoácido, creando el Gráfico de Ramachandran.

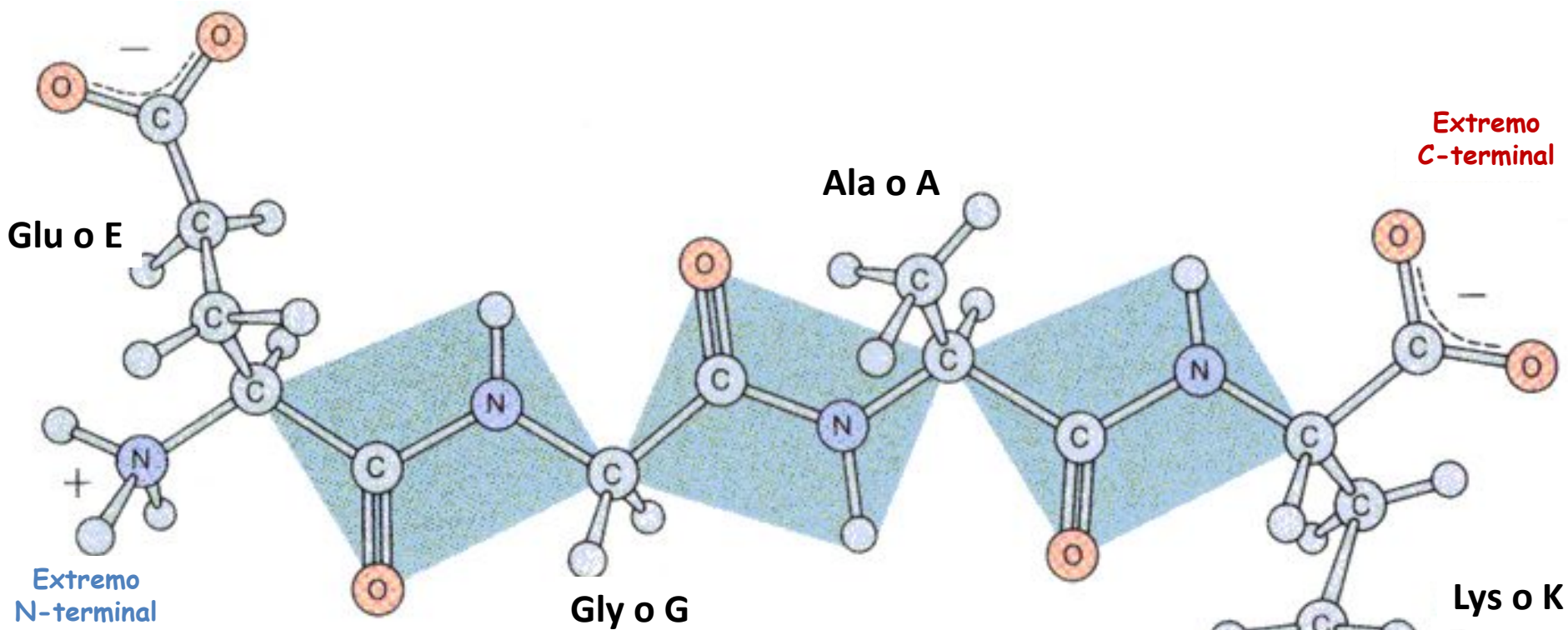
Los gráficos describen los ángulos psi y phi permitidos y prohibidos para cada aminoácido

- El eje “x” se grafica el valor del ángulo phi (enlace C_α y el N).
- El eje “y” es el ángulo psi (enlace C_α y el grupo carbonilo ($C=O$)).
- Las zonas blancas son "prohibidas" porque los átomos chocan entre sí (choque estérico).

Enlace peptídico



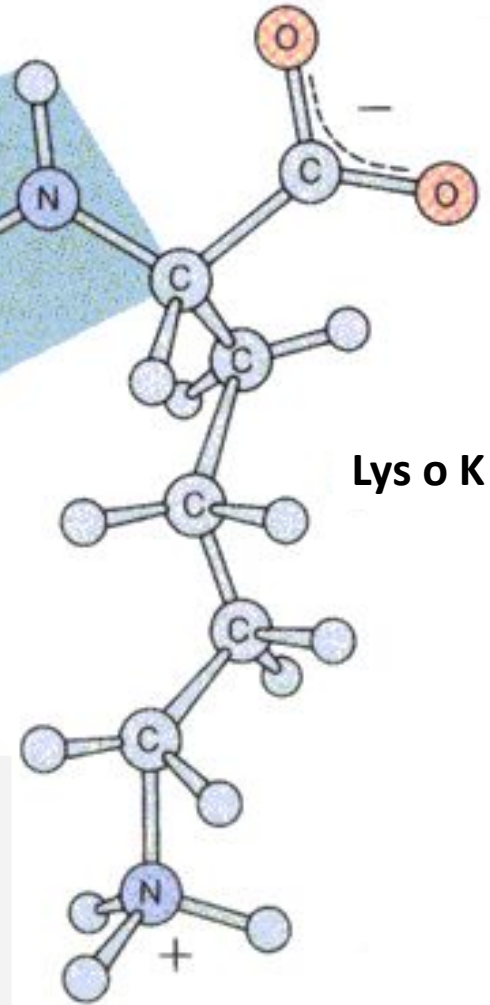
Representación tomando el tamaño real de los átomos (radios de van der Waals)



esquema del tetrapéptido **EGAK**

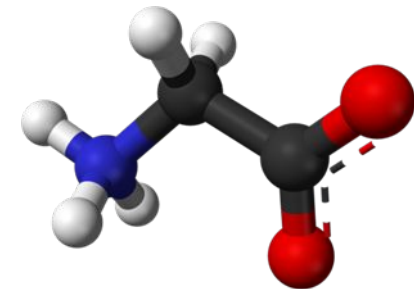
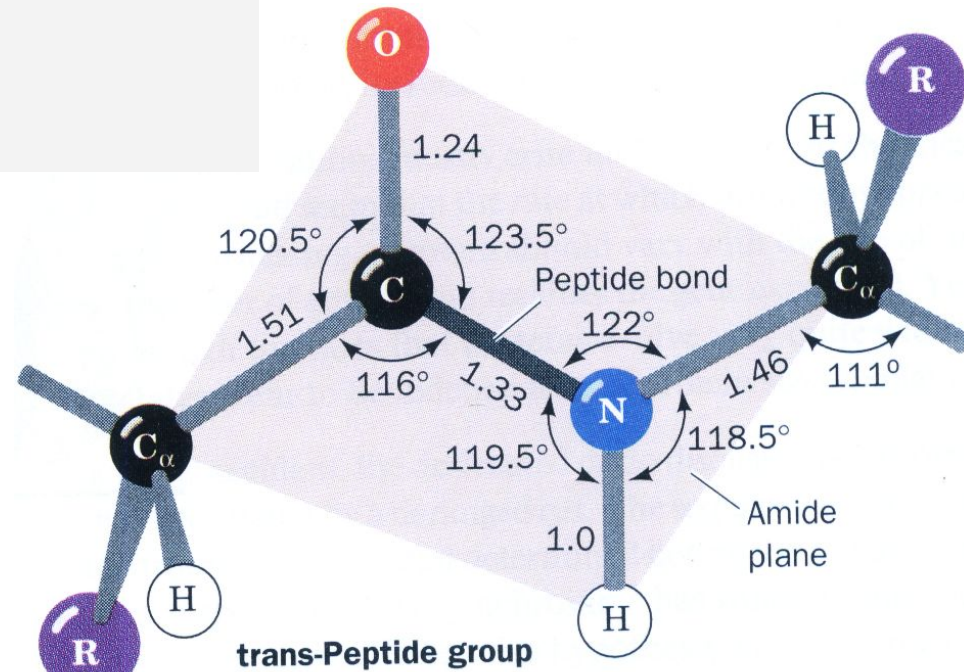
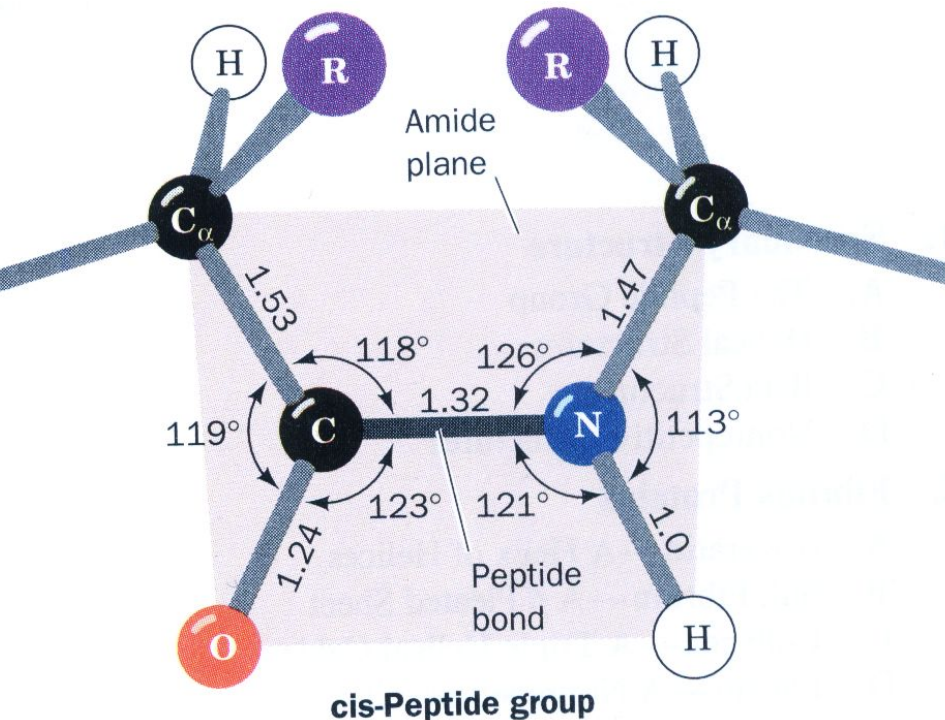
Una de las restricciones más importantes para la rotación libre es la **interferencia estérica entre los oxígenos carbonílicos** de residuos adyacentes de aa

y entre los átomos de la **cadena principal** y los de la **cadena lateral R** de residuos adyacentes



- Los grupos R en la cadena peptídica asumen la conformación trans (salvo algunas excepciones)

trans en la mayoría de los enlaces peptídicos (proporción trans:cis de 1000:1) en una cadena polipeptídica



Gly

La prolina en el enlace peptídico

Proline isomers

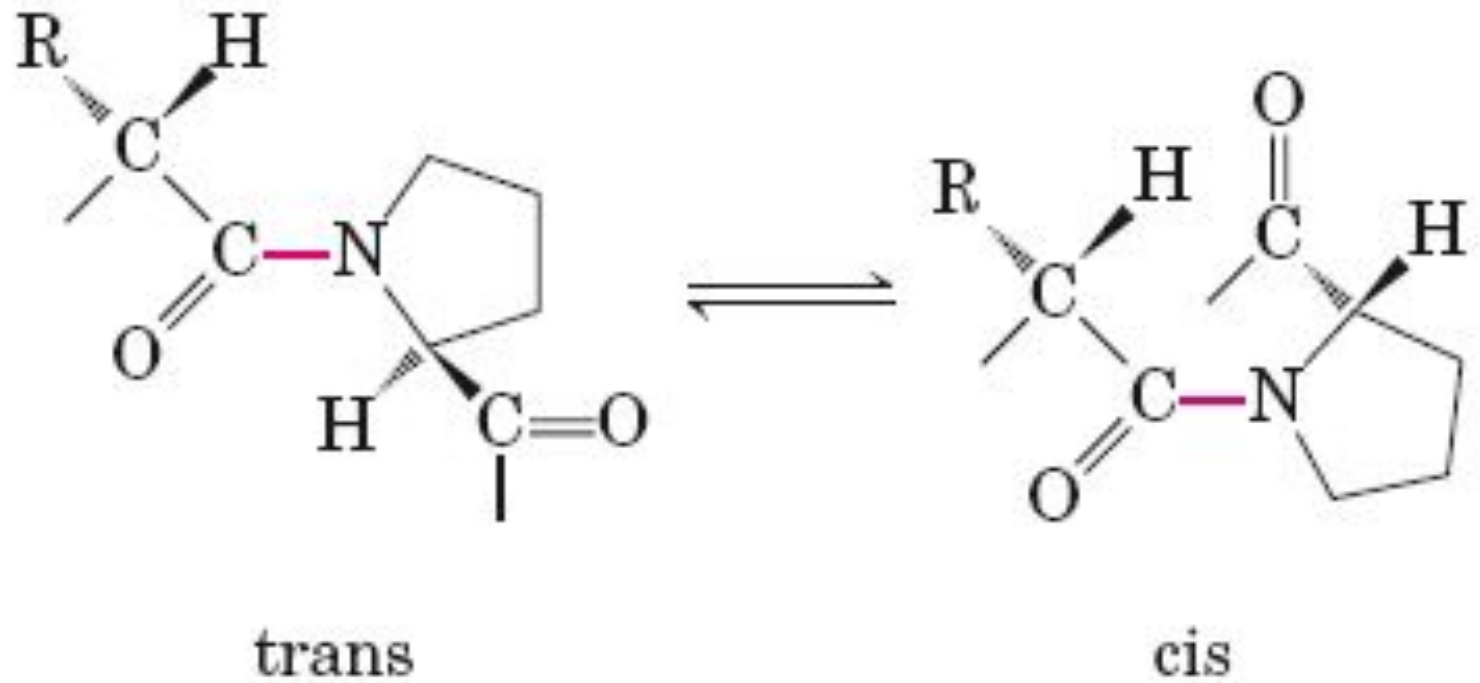


Gráfico de Ramachandran

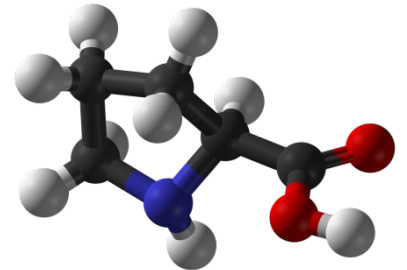
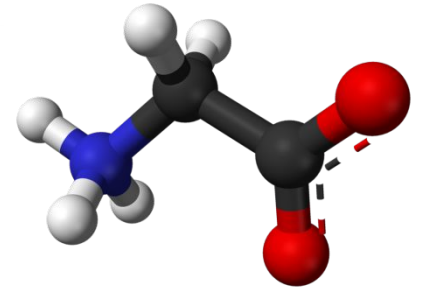
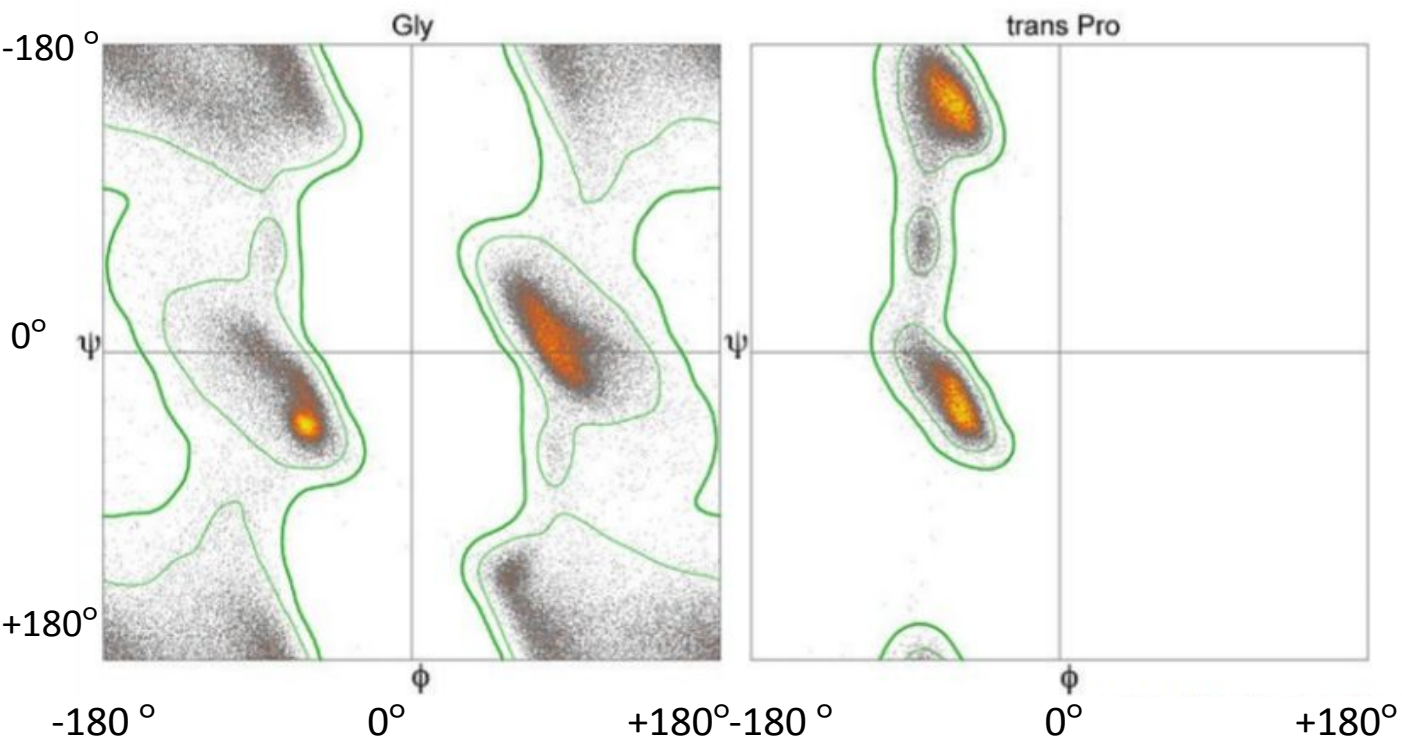
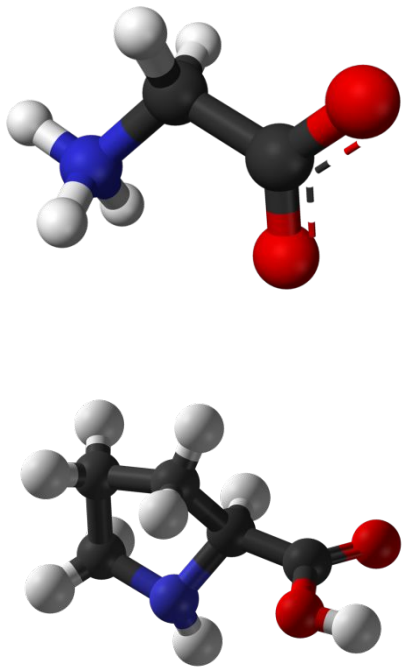
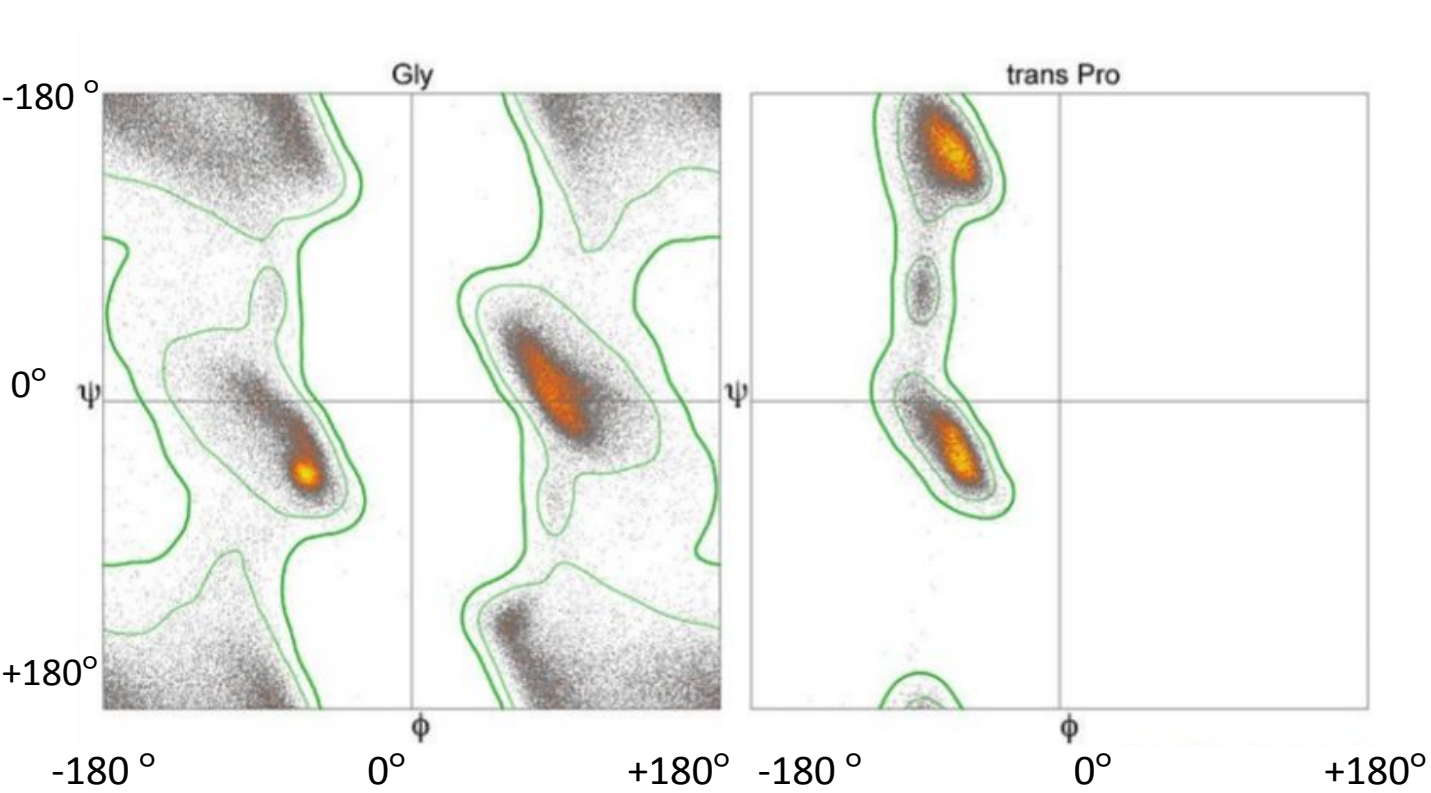


Gráfico de Ramachandran



Aminoácido	Característica del grupo R	Efecto en el Diagrama de Ramachandran	Confiere a nivel estructural
Glicina	Muy pequeña (H)	Máxima libertad: Muchas zonas permitidas.	Flexibilidad
Prolina	Anillo cíclico	Máxima restricción: Solo una zona permitida.	Rigidez

Oligopéptidos

Péptidos

● Oligopéptidos

Ejemplos:

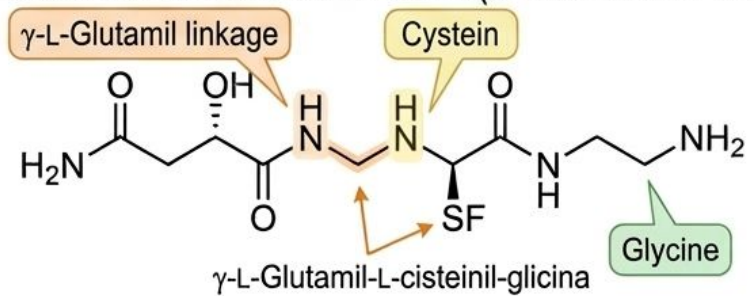
Aspartamo (Dipéptido, ~294 Da)

Uso Clave: Edulcorante (Industria alimentaria)



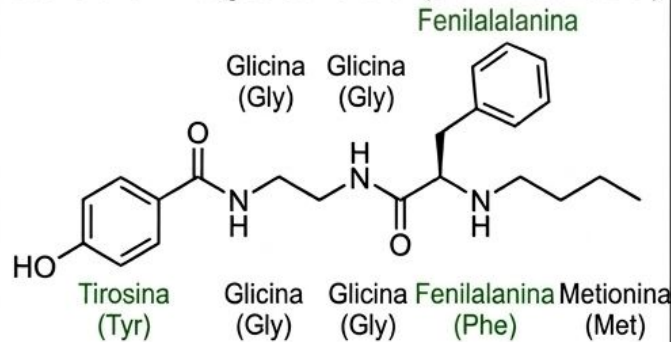
Glutathión (Tripéptido, ~307 Da)

Uso Clave: Antioxidante maestro (Detoxificación celular)



Met-Enkefalina (Pentapéptido, ~573 Da)

Uso Clave: Analgésico natural (Control del dolor)



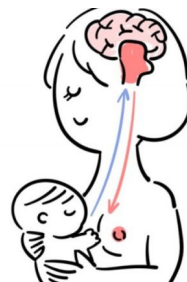
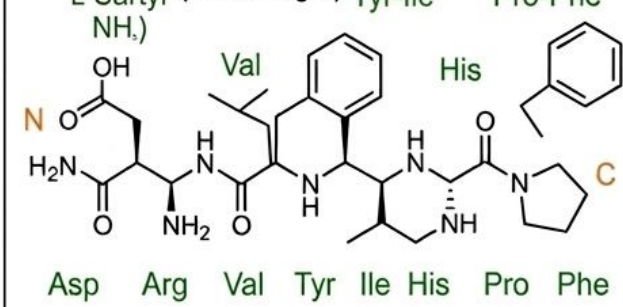
Oxitocina (Nonapéptido, ~1007 Da)

Uso Clave: Inducción del parto y vínculo (Endocrinología)



Angiotensina II (Octapéptido, ~1046 Da)

Uso Clave: Regulación de la presión arterial (Cardiología)



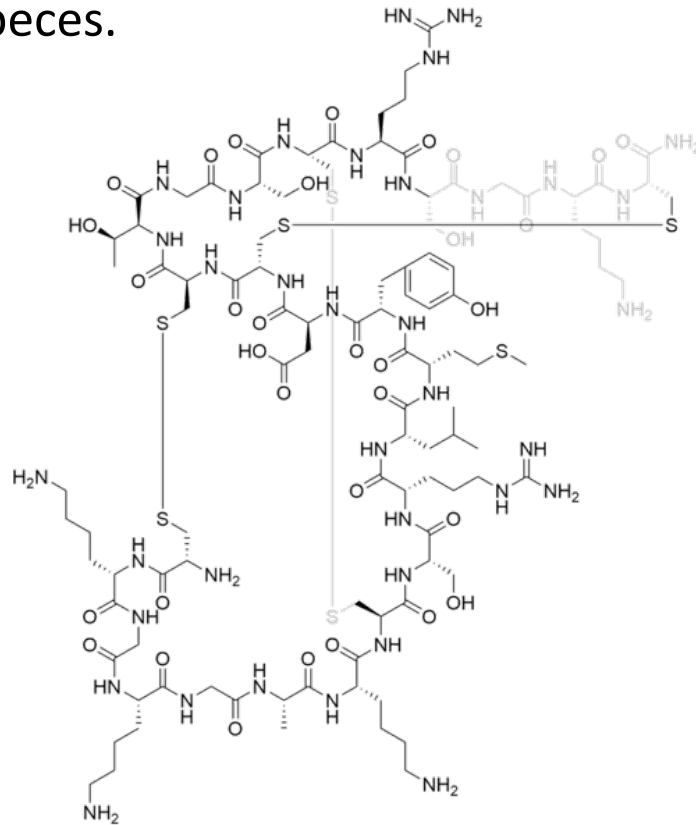
● Péptidos

Ejemplo: péptido Ziconotida

Longitud: 25 aa

Masa Molecular: Aproximadamente **2639 Da**.

Este péptido es un potente neurotóxico que el caracol usa para paralizar peces.



Su estructura está **estabilizada por tres puentes disulfuro** que hace posible no se degrade en el agua de mar



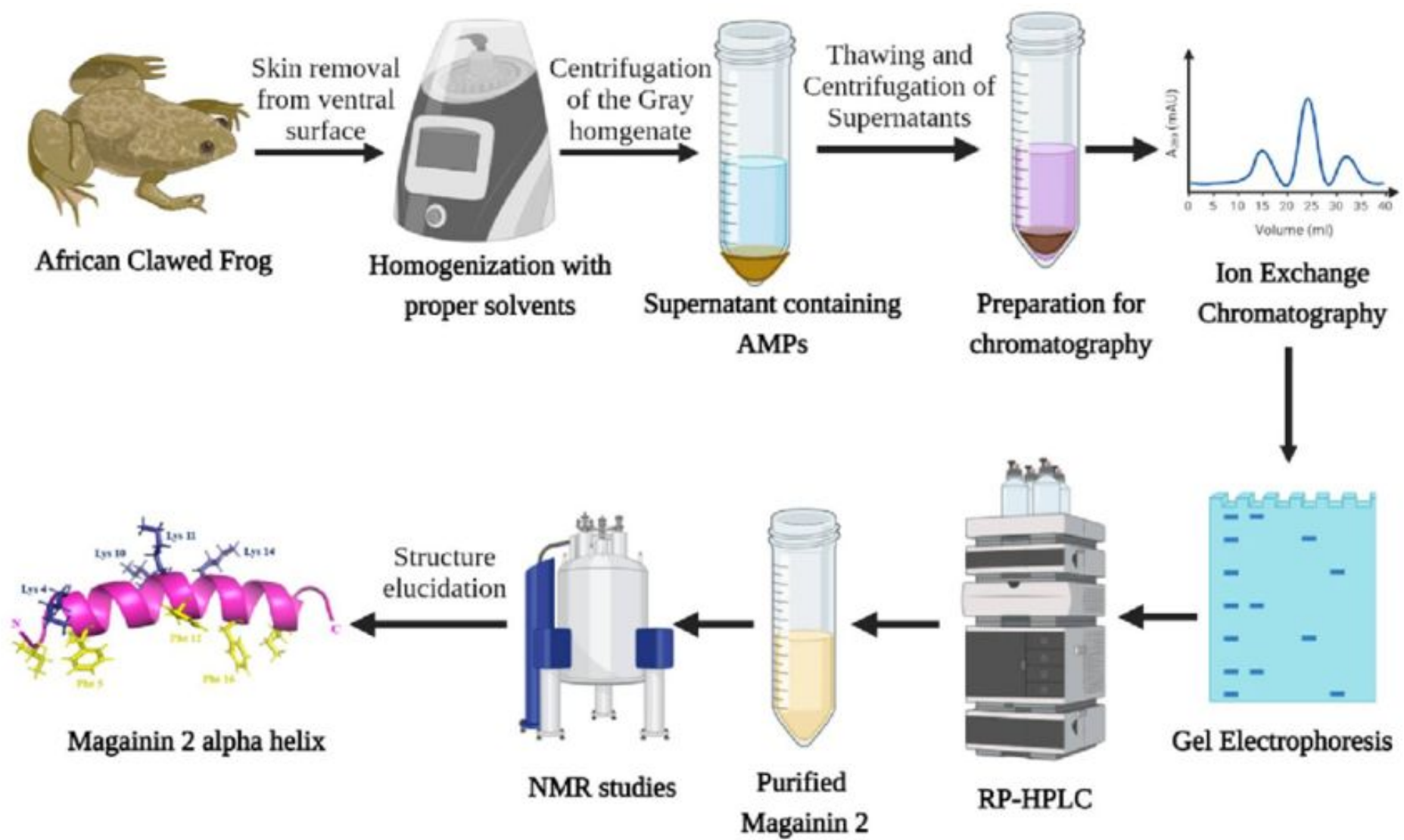
En **biotecnología**, se ha sintetizado como un fármaco (Prialt) para tratar dolores crónicos severos, siendo 1000 veces más potente que la morfina



Es un ejemplo de cómo la **biodiversidad marina** nutre la medicina moderna

● Péptidos

Ejemplo: péptido antimicrobiano Magainin 2



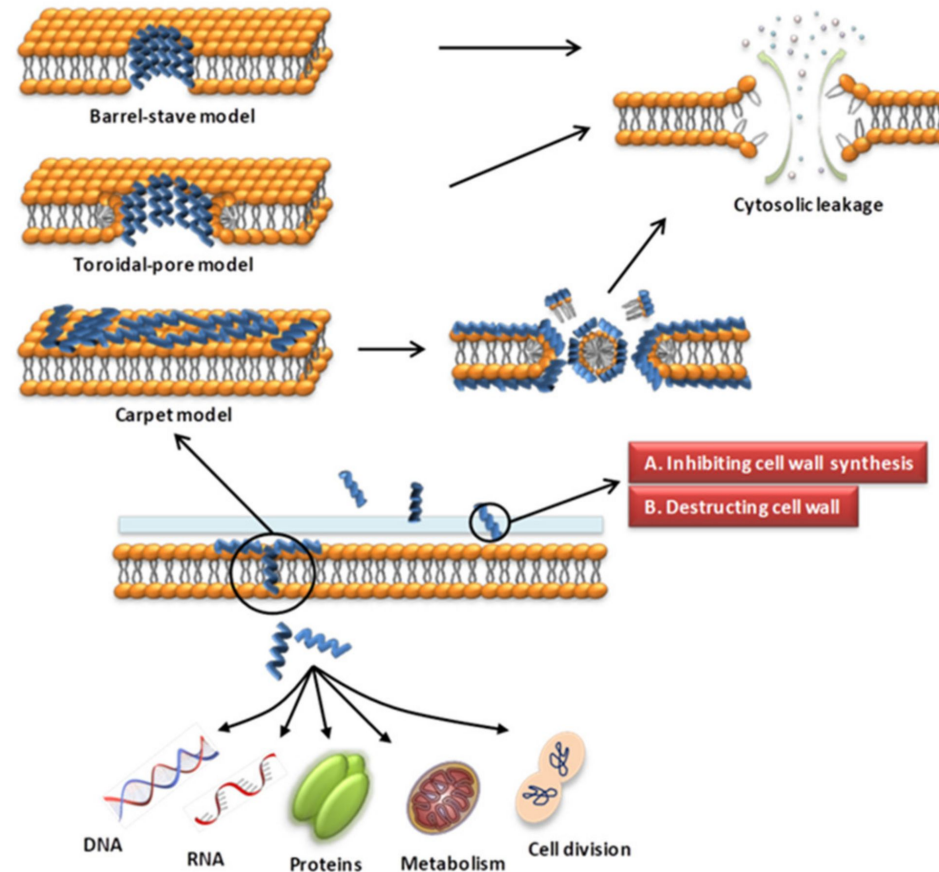
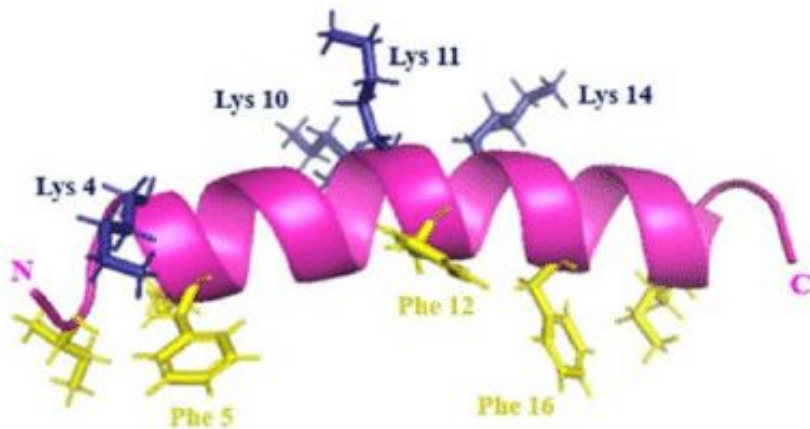
● Péptidos

Ejemplo: péptido antimicrobiano Magainin 2

NH_3^+ -Gly-Ile-Gly-Lys-Phe-Leu-His-Ser-Ala-Lys-Lys-Phe-Gly-Lys-Ala-Phe-Val-Gly-Glu-Ile-Met-Asn-Ser-COO $^-$

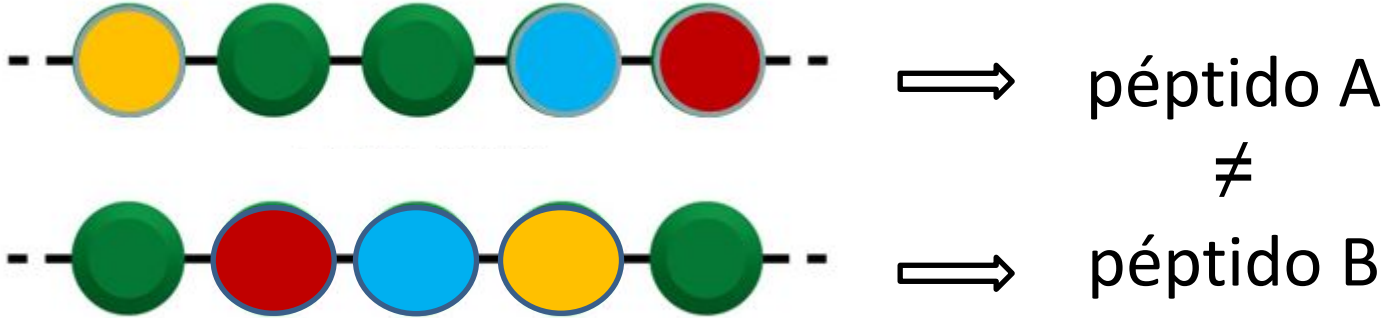
Hélice alfa anfipática

(una cara de la hélice es afín por el agua y la otra por las grasas/lípidos)

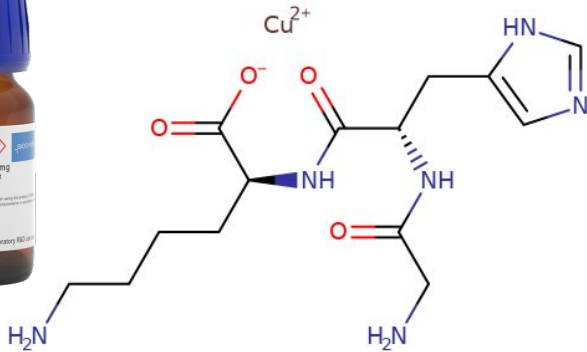
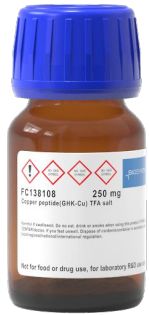


Se inserta en las membranas bacterianas y forma poros
La bacteria "estalla" o pierde su equilibrio interno y muere

- La secuencia de aminoácidos es informativa



- La secuencia de aminoácidos determina la individualidad del polímero



El **péptido de cobre (GHK-Cu)** es un regenerador natural que estimula el colágeno, acelera la cicatrización y tiene efectos antioxidantes. Es clave en cosmética antienviejecimiento y tratamientos contra la caída del cabello.

GHK diferente de KHG

Proteínas

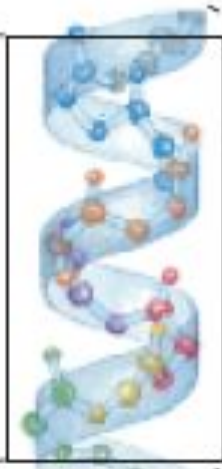
● Proteínas

Diferentes niveles estructurales

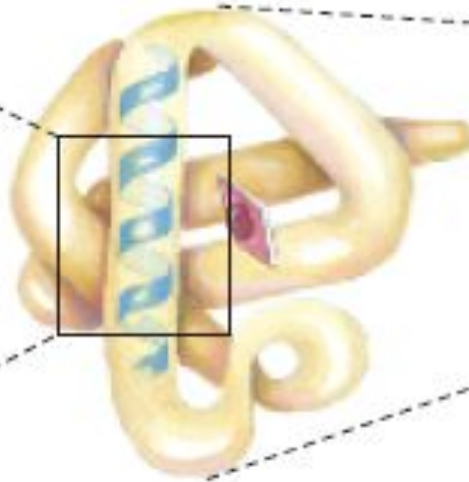
Estructura
Primaria



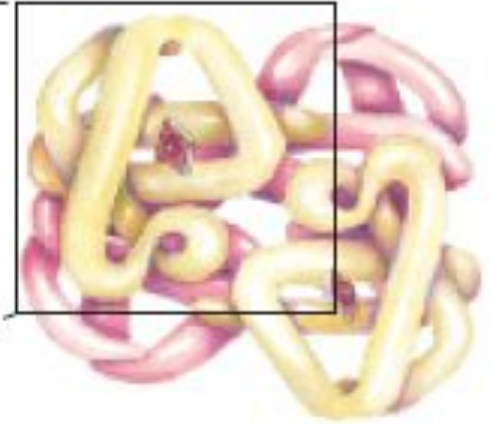
Estructura
Secundaria



Estructura
Terciaria



Estructura
cuaternaria



Son las moléculas orgánicas más abundantes en los organismos vivos (55 % del peso seco), intervienen en prácticamente todos los procesos celulares

● Proteínas

Diferentes niveles estructurales

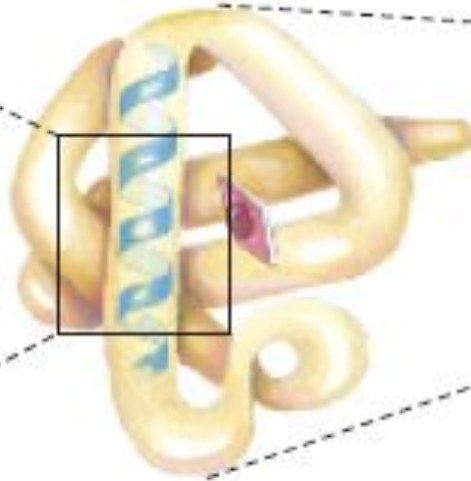
Estructura
Primaria

Lys
Lys
Gly
Gly
Leu
Val
Ala
His

Estructura
Secundaria



Estructura
Terciaria



Estructura
cuaternaria



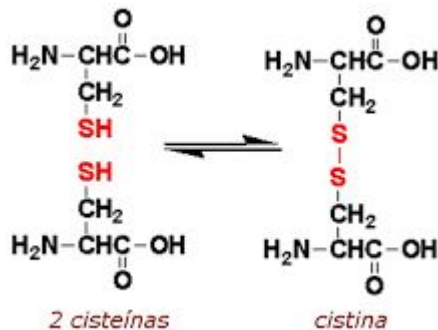
Estructura Primaria: secuencia de aa

- Es la secuencia de aminoácidos unidos covalentemente por enlace peptídico. *Incluye los puentes disulfuro si los tiene*

Ejemplo: estructura primaria de la **Insulina**

MALWMRLPLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDL
QVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSI~~CS~~LYQLENYCN

- Largo de la secuencia: 110 aa
- Puentes disulfuro de la Insulina:

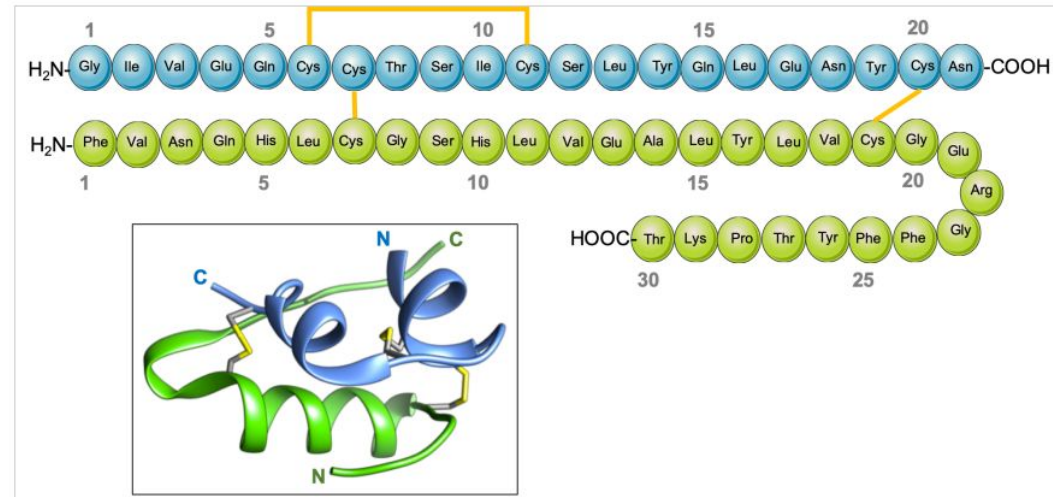


Cys 95- Cys 100

Cys 31- Cys 96

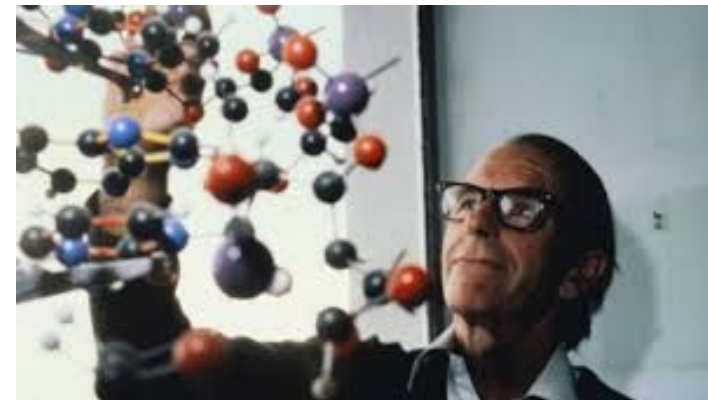
Cys 43- Cys 109

Los **enlaces disulfuro** son relevante porque confieren mayor estabilidad a la proteína, y existen casos donde son importantes para la función



1958. Premio Nobel de Química-Frederick Sanger Determinó la secuencia de aa de la insulina

Sanger fue el primero en demostrar que una proteína tiene una **secuencia de aminoácidos definida**. Uno de los hitos más importantes en la historia de la biología.



Secuencias en formato FASTA: es un formato de texto sencillo utilizado para representar secuencias de aminoácidos (también de ácidos nucleicos). Siempre se escriben de N-ter hacia C-ter (de izquierda a derecha).

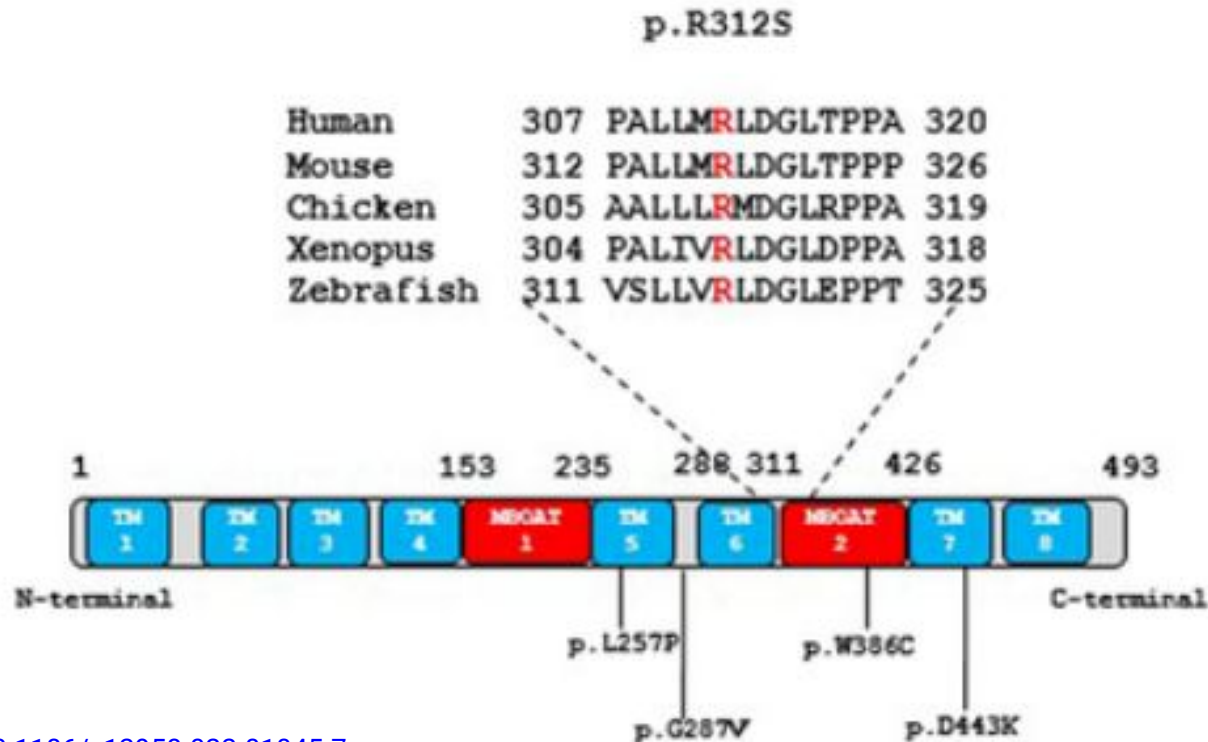
Un archivo FASTA se reconoce por tener dos partes principales:

1. una línea de descripción que comienza siempre con el símbolo mayor que (>) y contiene el nombre de la secuencia y otros metadatos (como el organismo, etc).
2. seguido de la secuencia: es el código de letras que representa los aminoácidos

```
>sp|P01308|INS_HUMAN Insulin OS=Homo sapiens OX=9606 GN=INS PE=1 SV=1
MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED
LQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN
```

```
>sp|P01315|INS_PIG Insulin OS=Sus scrofa OX=9823 GN=INS PE=1 SV=2
MALWTRLLPLLALLALWAPAPAQAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKARREAEN
PQAGAVELGGGLGGLQALALEGPPQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN
```

- Cuando **comparamos la secuencia de la misma proteína en diferentes especies** (como humanos, ratones, aves y peces), vemos que algunas partes cambian mucho, pero otras permanecen idénticas a través de millones de años.



DOI: [10.1186/s12958-022-01045-7](https://doi.org/10.1186/s12958-022-01045-7)

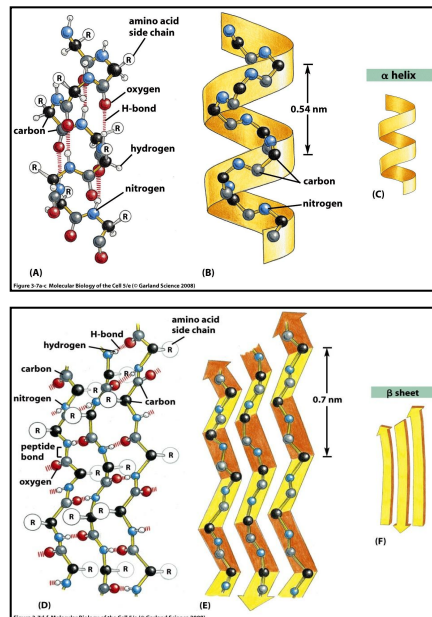
La comparación de las secuencias de proteínas relacionadas evolutivamente revela la importancia de los residuos para la función

Estructura Secundaria

Estructuras regulares

- α -hélices
- láminas β

Describe patrones regulares del plegamiento de la cadena polipeptídica



Estructuras no regulares

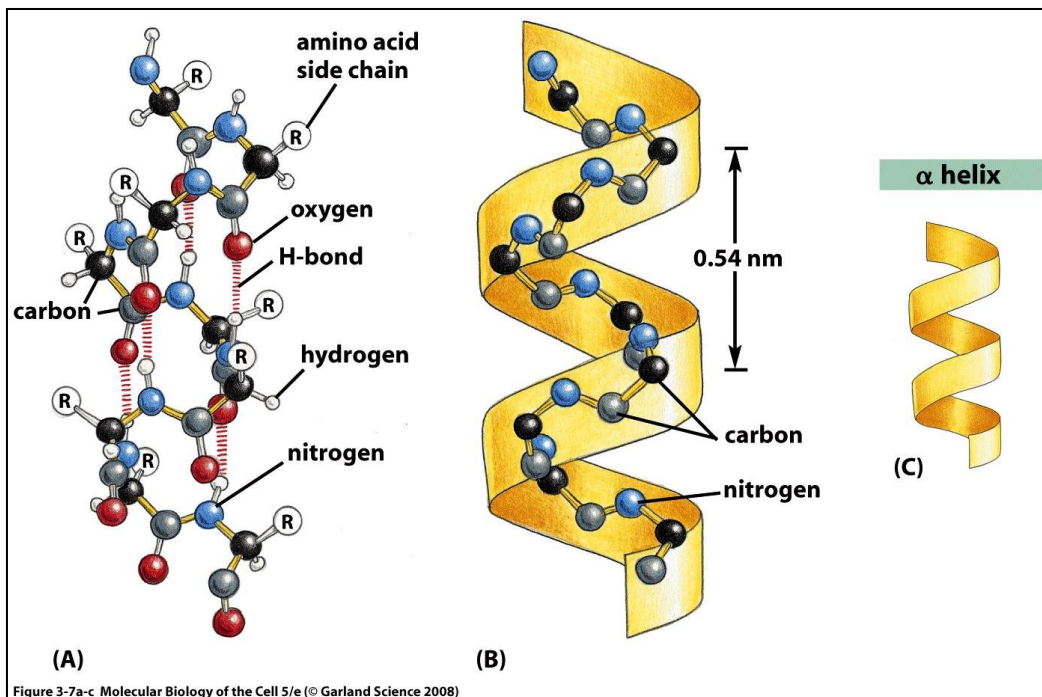
- bucles
- regiones desordenadas

Estructura Secundaria

Estructuras regulares

- α -hélices

Describe patrones regulares del plegamiento de la cadena polipeptídica



Estructura Secundaria: alfa hélice

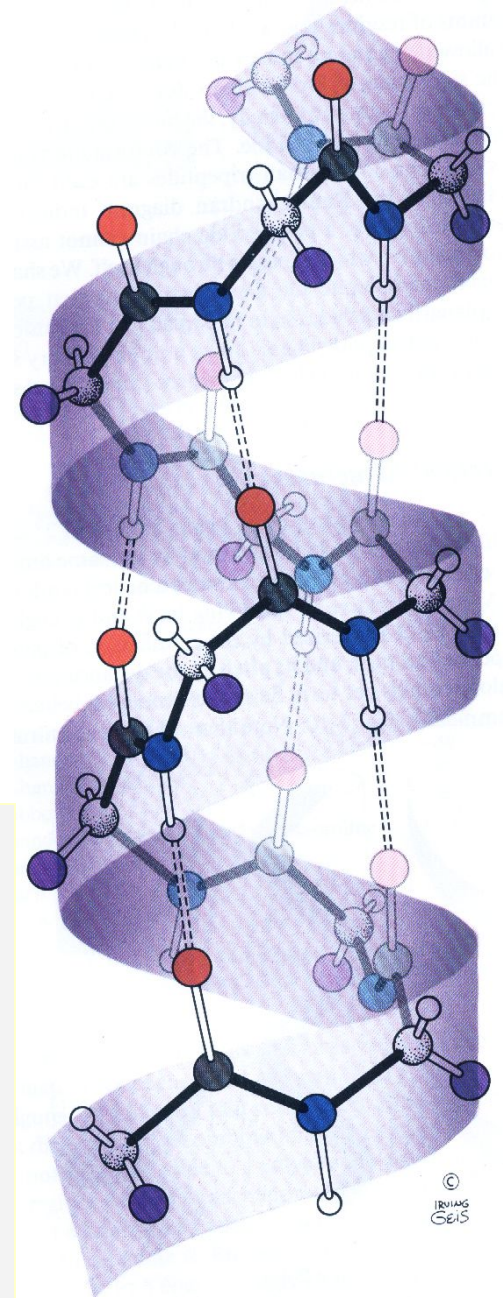


Linus Pauling, 1901–1994



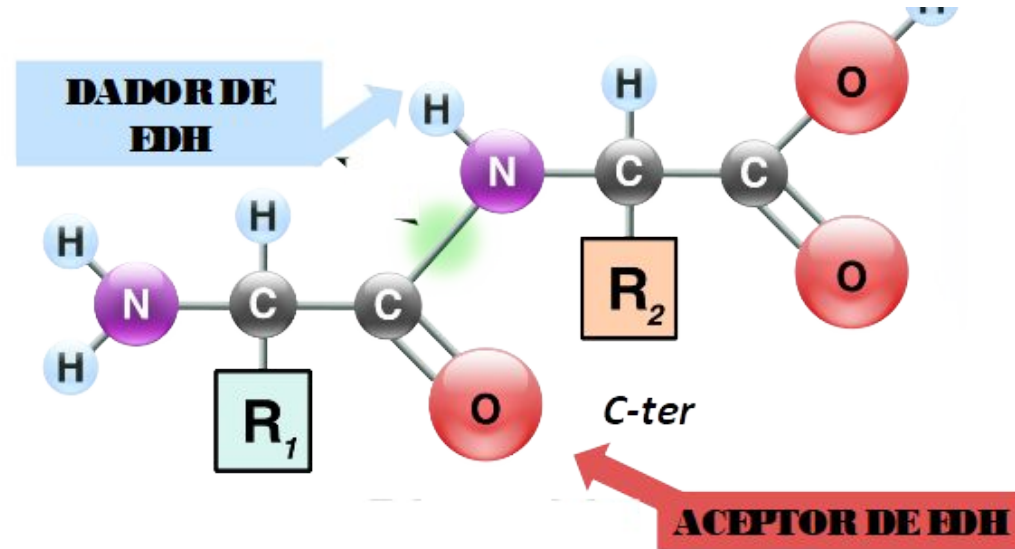
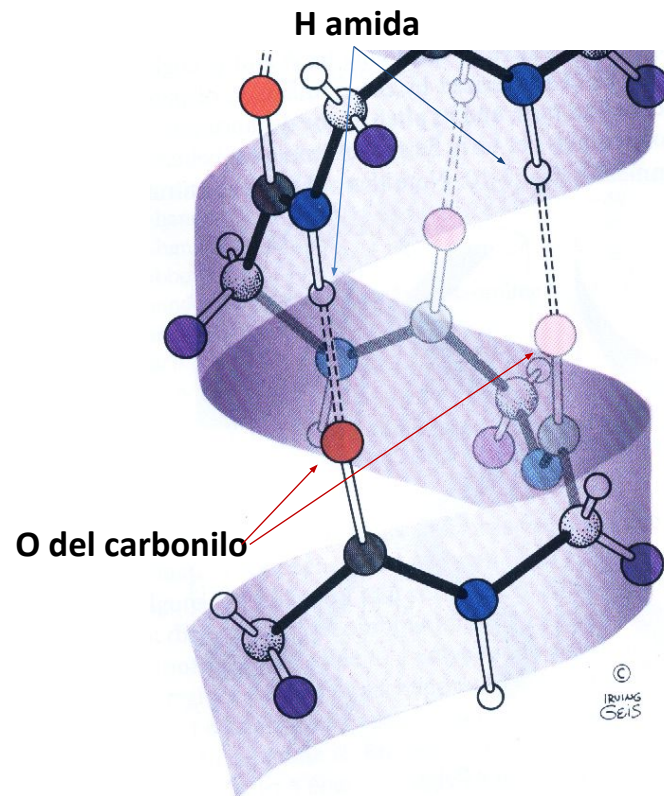
Robert Corey, 1897–1971

- En la alfa-hélice se forman **enlaces de hidrógeno intracatenarios**
- Enlaces de hidrógeno paralelos al eje mayor de la hélice
- Descrita por primera vez en la proteína α -queratina
- Las proteínas varían en su contenido de hélices alfa (contenido promedio: 26%)



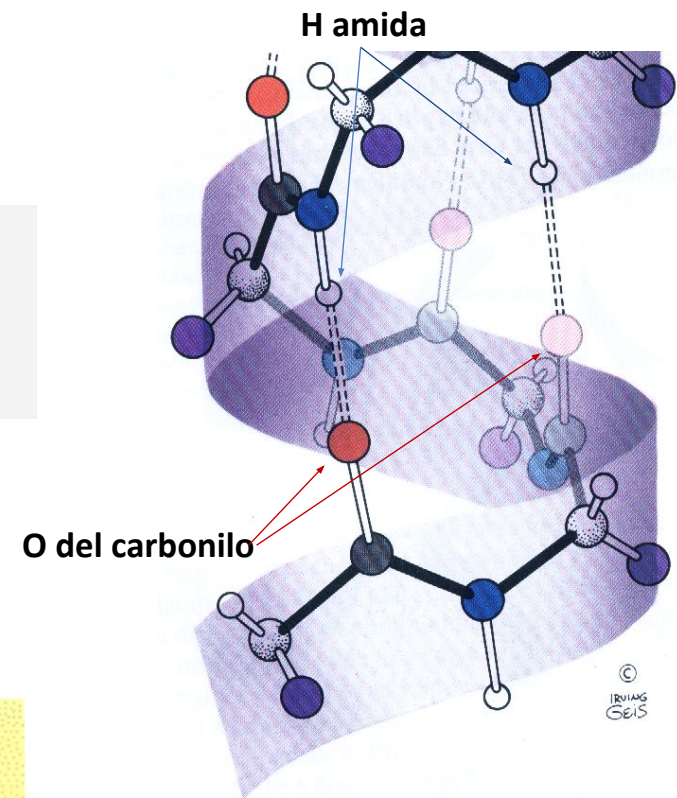
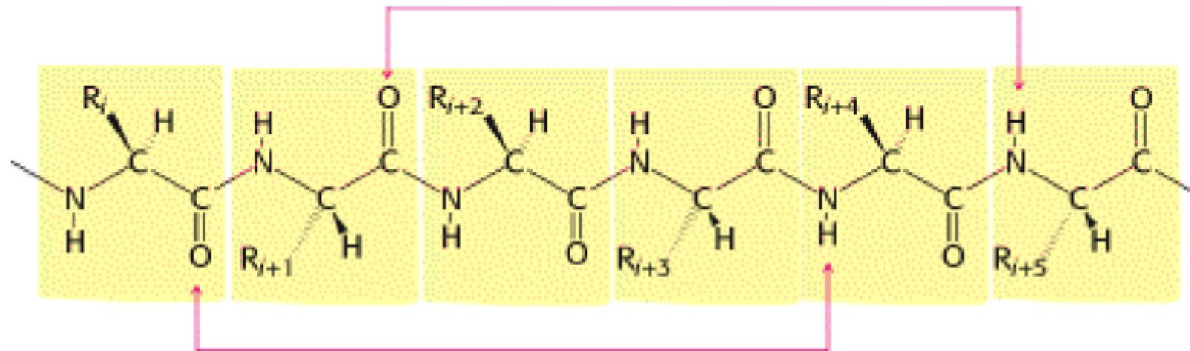
Estructura Secundaria: alfa hélice

- Recordar que los enlaces peptídicos poseen un **oxígeno** y un **protón** capaces de participar en la formación de **enlaces de hidrógeno (EDH)**



Estructura Secundaria: alfa hélice

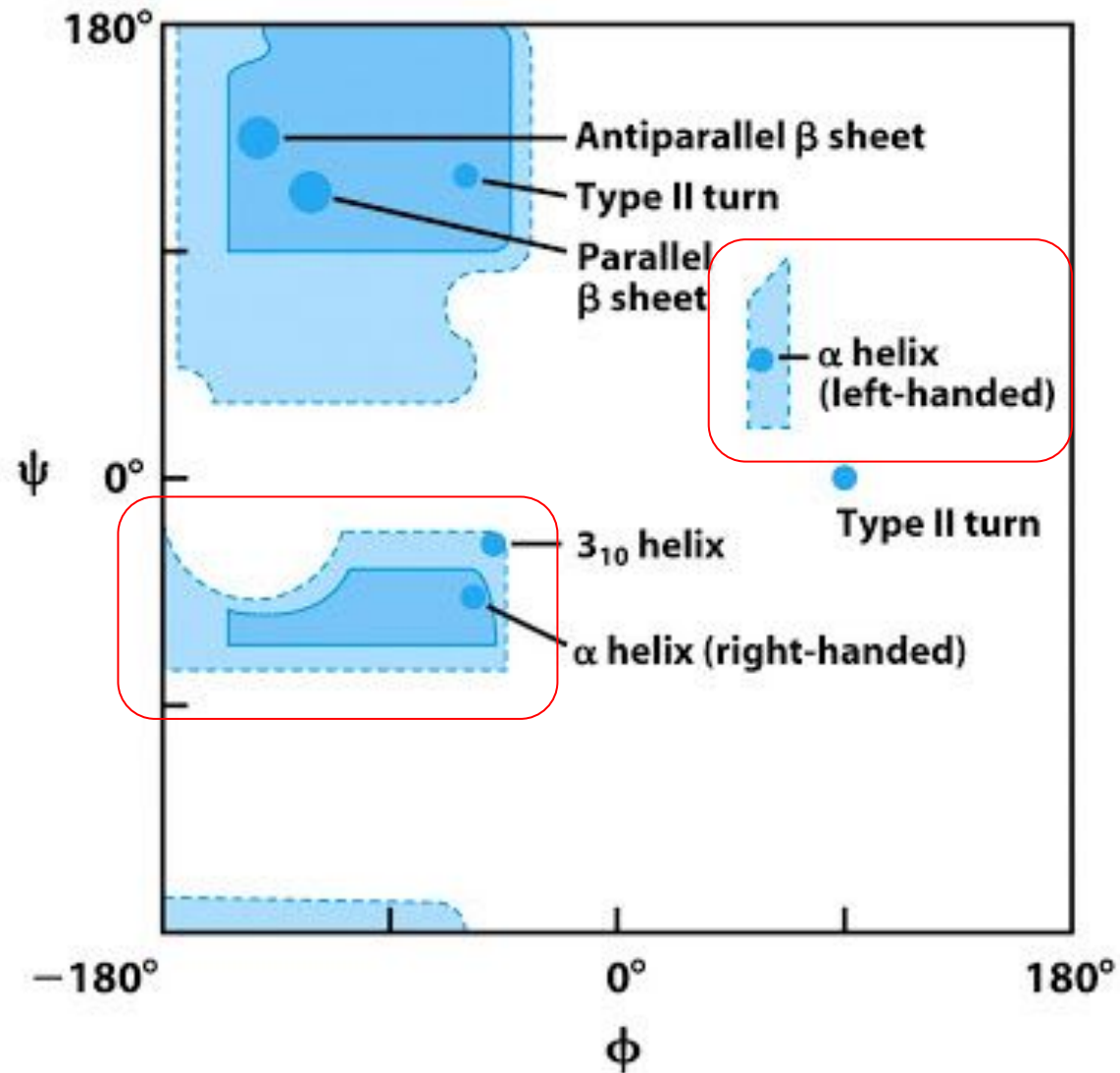
- Se forman enlace o puentes de hidrógeno (EDH) entre el **oxígeno del carbonilo** del residuo de aa “n” y el **hidrógeno amida** del residuo de aa “n + 4”



- Hélice dextrógira**
(es decir que el giro de la hélice es hacia la derecha)
- 3,6 residuos de aa por vuelta**

Estructura Secundaria: alfa hélice

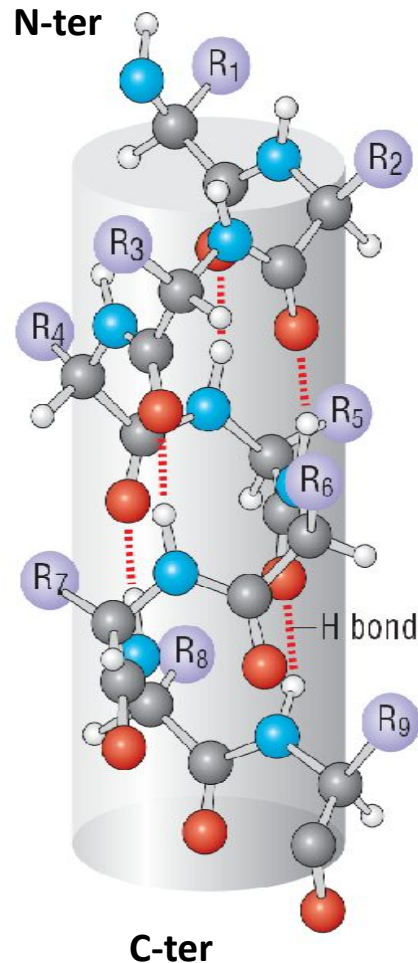
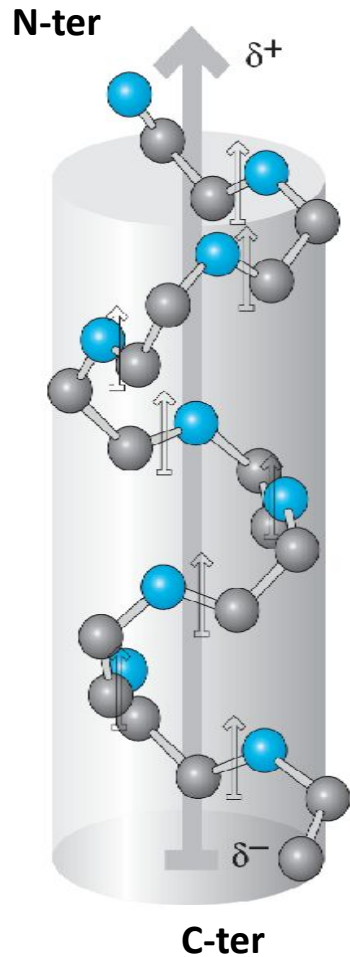
Gráfico de Ramachandran



Las alfa hélices tienen ángulos de torsión característicos.

La regularidad de estos sumado a los EDH contribuyen a la estabilidad e de la hélice

Estructura Secundaria: alfa hélice

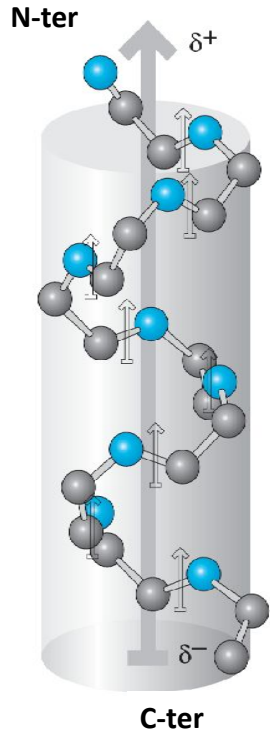


Observar que los **tres grupos amino** en un extremo de la hélice y los **tres grupos carbonilo** en el otro extremo no participan de puentes de hidrógeno

- Toda la hélice es un “macro” dipolo con un N-terminal positivo y un C-terminal negativo

En una hélice alfa todos los grupos carbonilo apuntan hacia el C-terminal

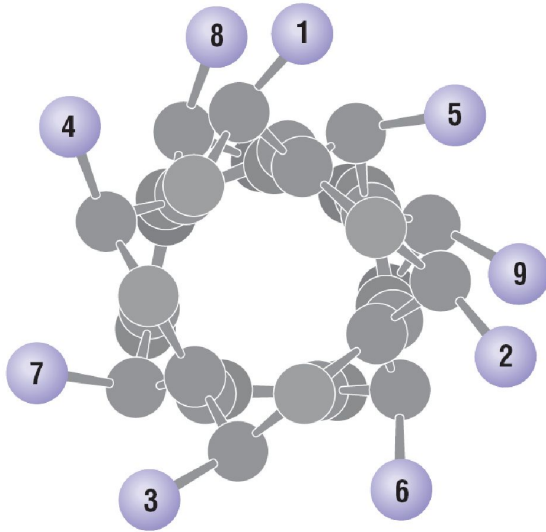
Estructura Secundaria: alfa hélice



La Hélice alfa es un macrodipolo

- El macrodipolo puede interactuar con otras moléculas o partes de la proteína, lo que puede estabilizar su estructura o facilitar interacciones con otras moléculas o proteínas.

Estructura Secundaria: alfa hélice



- Los grupos R no participan en la formación de la alfa hélice

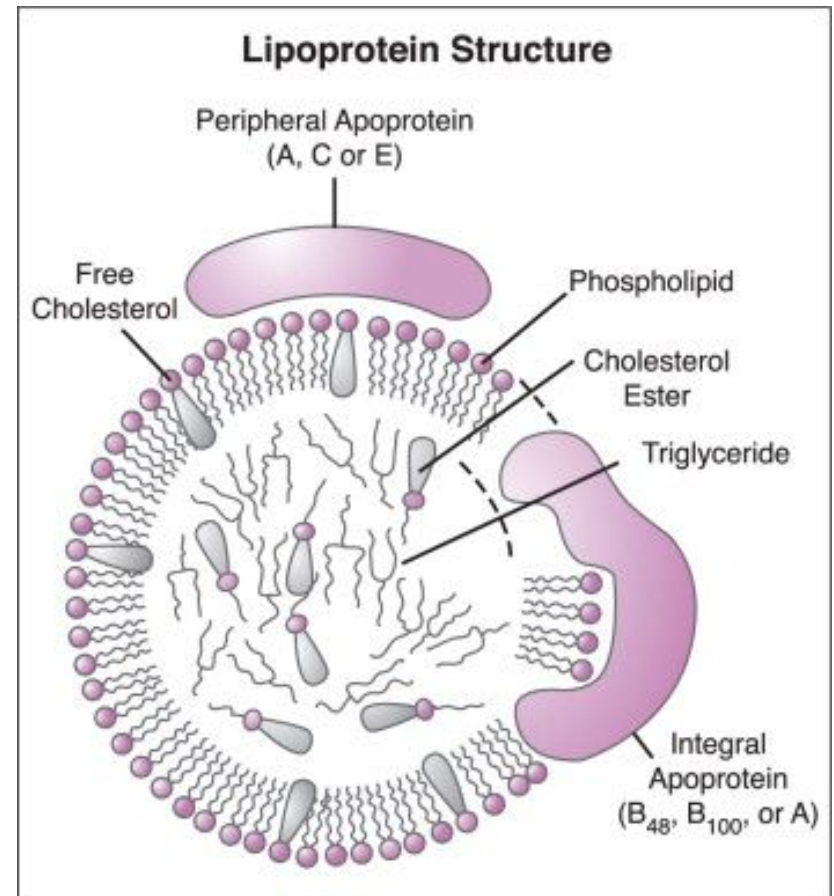
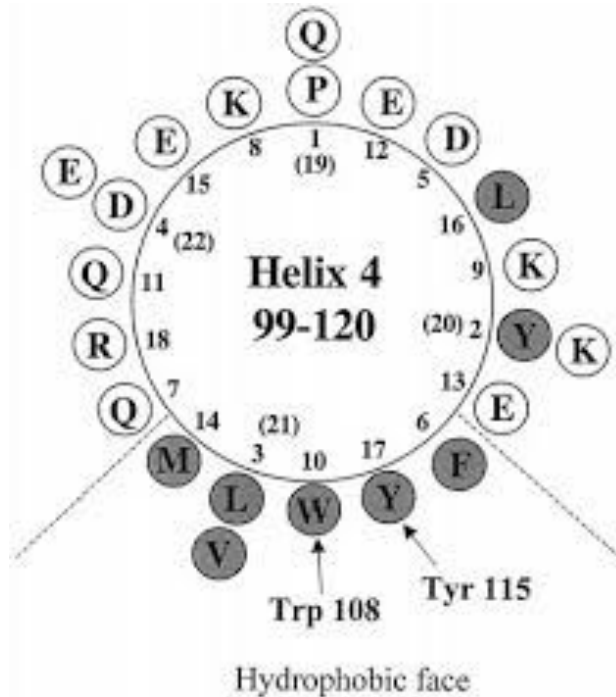
Las cadenas laterales se proyectan hacia el exterior de la hélice- y le permiten establecer interacciones.

Aporta variabilidad de funciones.

Estructura Secundaria: alfa hélice

- Existen hélices **anfipáticas**

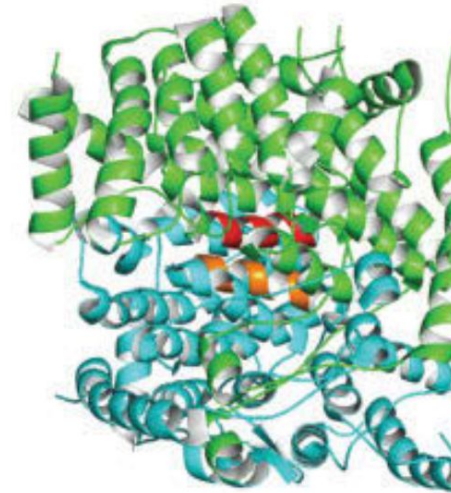
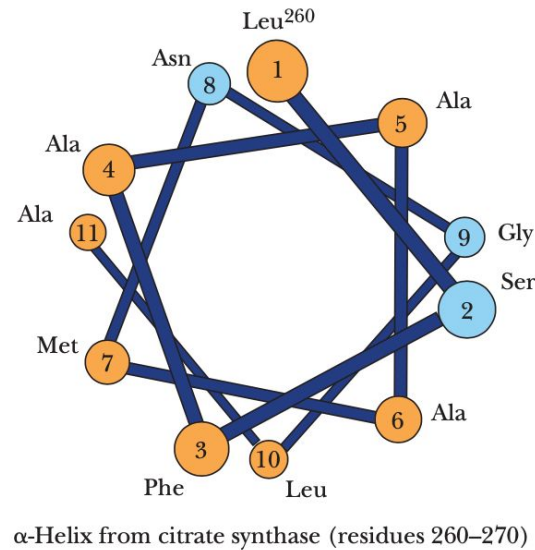
Ejemplo: en la proteína Apolipoproteína A-I



Estructura Secundaria: alfa hélice

- Existen hélices **hidrofóbicas**

Crean superficies de unión hidrofóbica, que permite la unión a otras moléculas.



La citrato sintasa cataliza la primera reacción del TCA

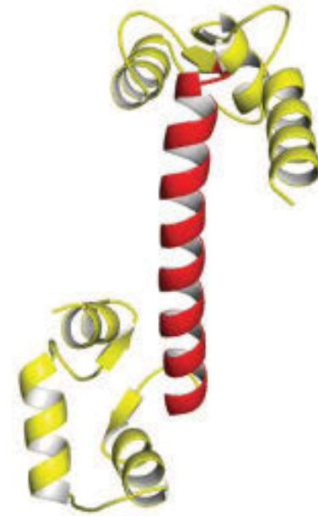
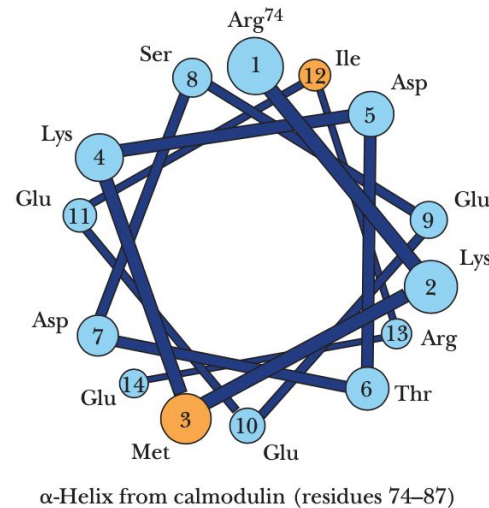
La citrato sintasa debe unir dos moléculas: Oxaloacetato y Acetil-CoA.

Para que estas reaccionen, **necesitan un entorno donde el agua no interfiera**. Las hélices hidrofóbicas se agrupan hacia el interior de la proteína (el núcleo), creando un ambiente no polar donde el sustrato puede encajar perfectamente.

Estructura Secundaria: alfa hélice

- Existen hélices **hidrofílicas**

Crean superficies de unión hidrofílica que permite que la proteína se mantenga en medio acuoso y/o interaccione con otras moléculas.

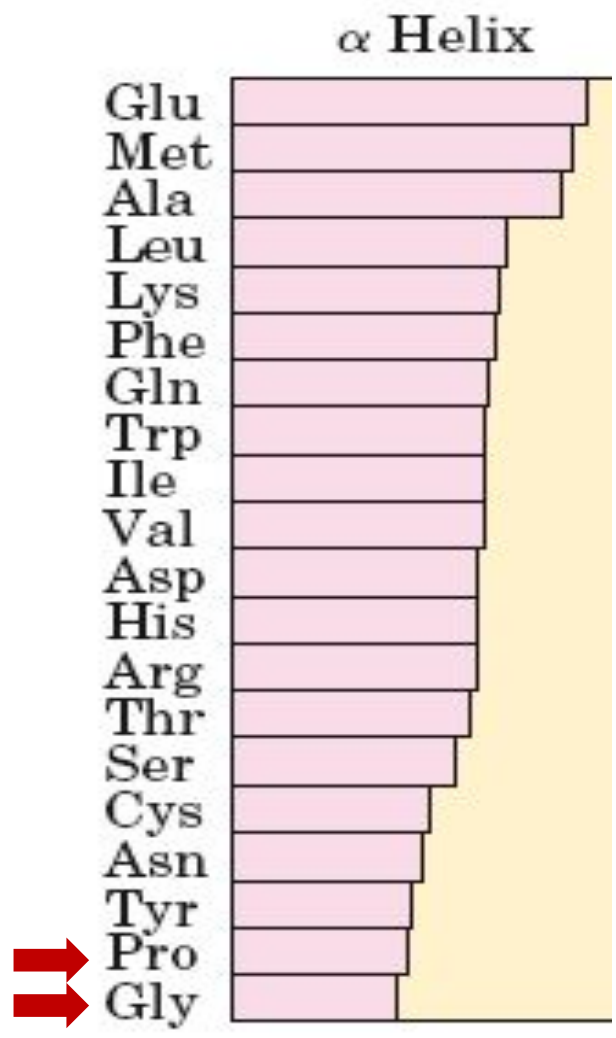


Podemos encontrarlas **en la superficie en proteínas globulares**. (Ej. la Hemoglobina o la Mioglobina), estas les permiten interactuar con el agua y mantenerse disueltas).

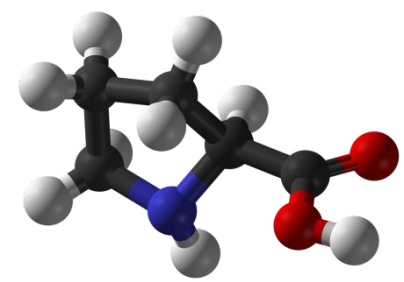
También **en proteínas de unión al ADN**, que tiene hélices con muchos aminoácidos cargados positivamente (como la Arg) para atraer las cargas negativas del esqueleto del ADN.

Estructura Secundaria: alfa hélice

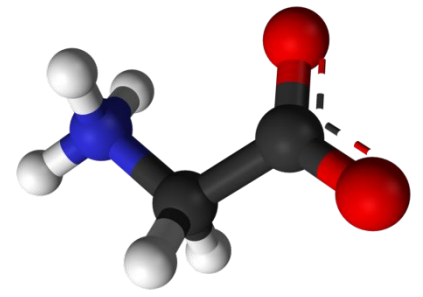
- Algunos aa se encuentran como muy baja frecuencia en las hélices ya que la desestabilizan



Prolina: carece de hidrógeno amida, cuenta con cadena lateral cíclica rígida no puede participar en los puentes de hidrógeno intra-helicoidales



Glicina: la cadena lateral es un H, tiene más flexibilidad conformacional que otros aa y deforma la hélice

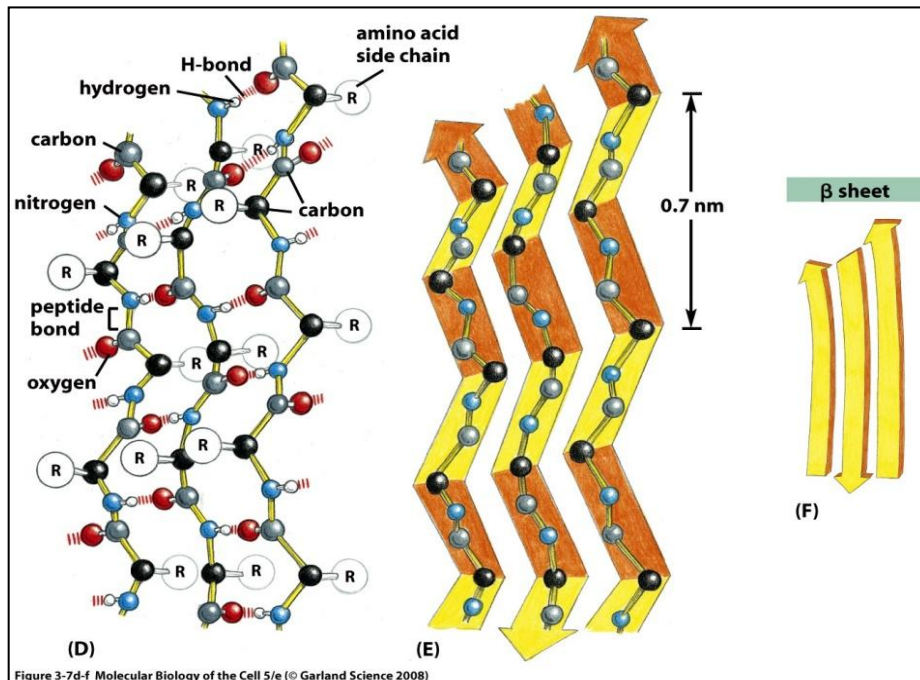


Estructura Secundaria

Estructuras regulares

- láminas β

Describe patrones regulares del plegamiento de la cadena polipeptídica



Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

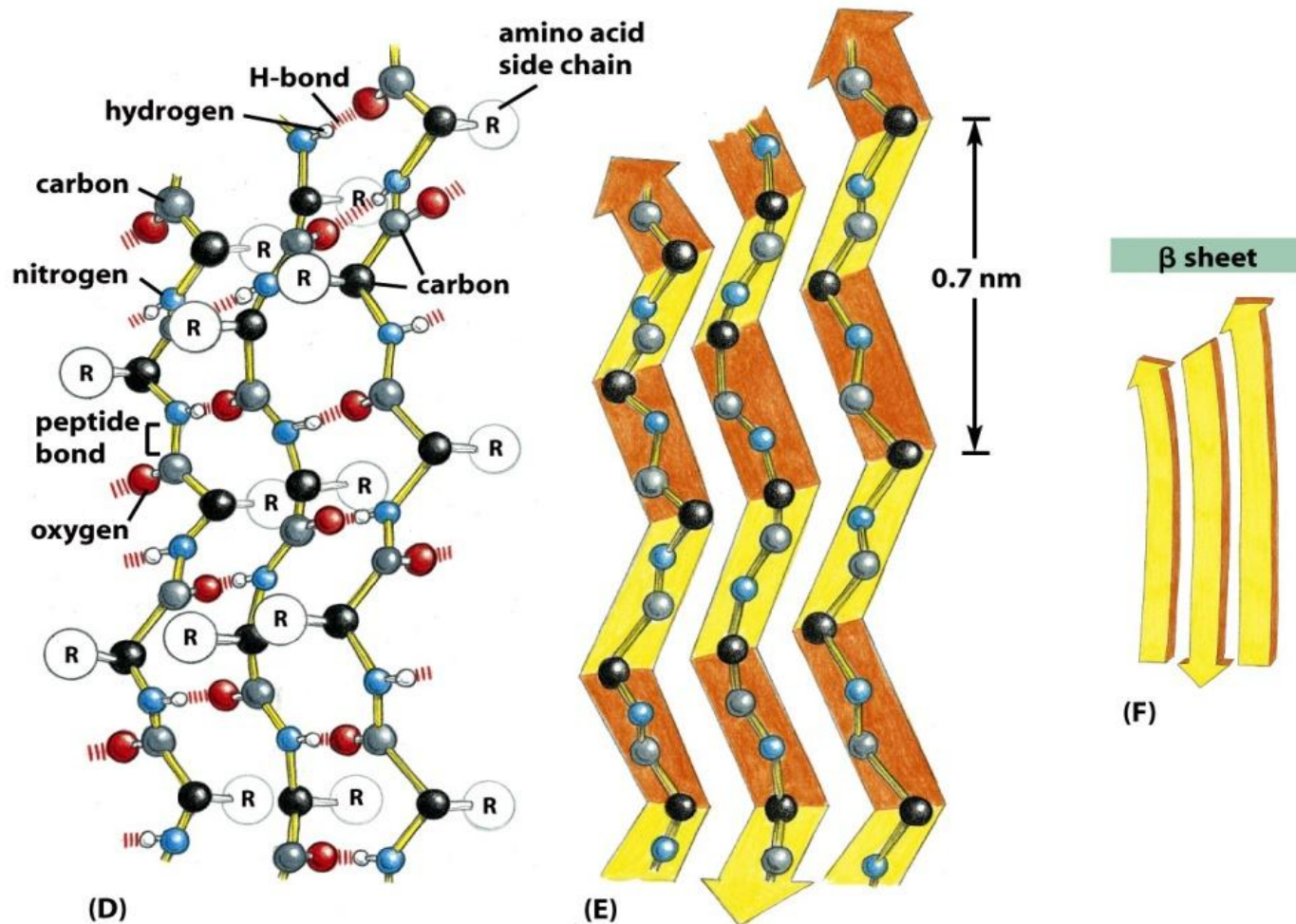
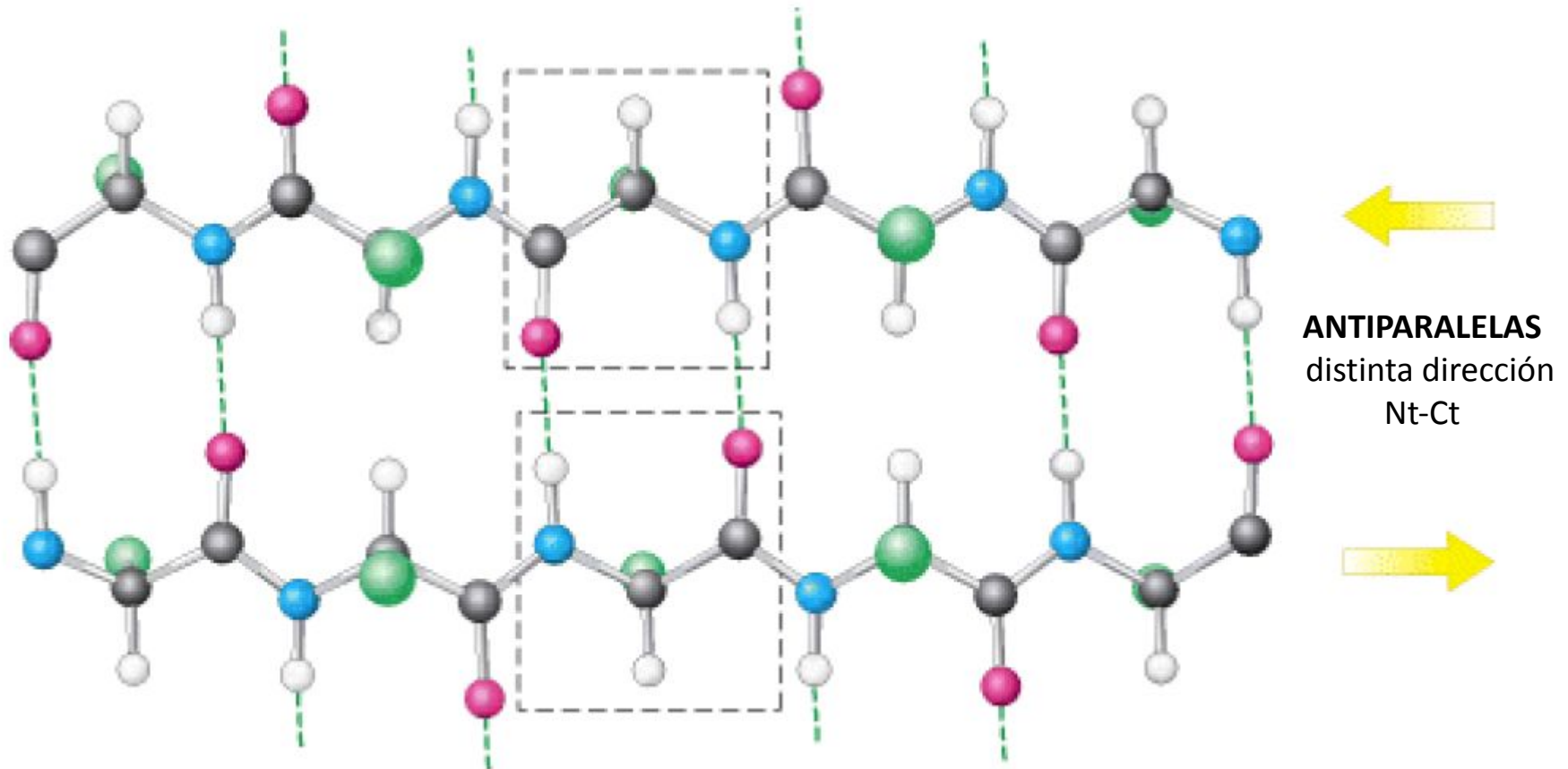


Figure 3-7d-f Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- Cada residuo de aa ocupa más espacio (0,32 nm) que en una alfa hélice (0,15nm)
- zig-zag, periodicidad: 2 residuos, distancia de 7 Å = 0.7 nm
- Formadas por entre 2 a 22 hebras- β
- Cada hebra- β puede contener hasta 15 residuos (media de 6 residuos)

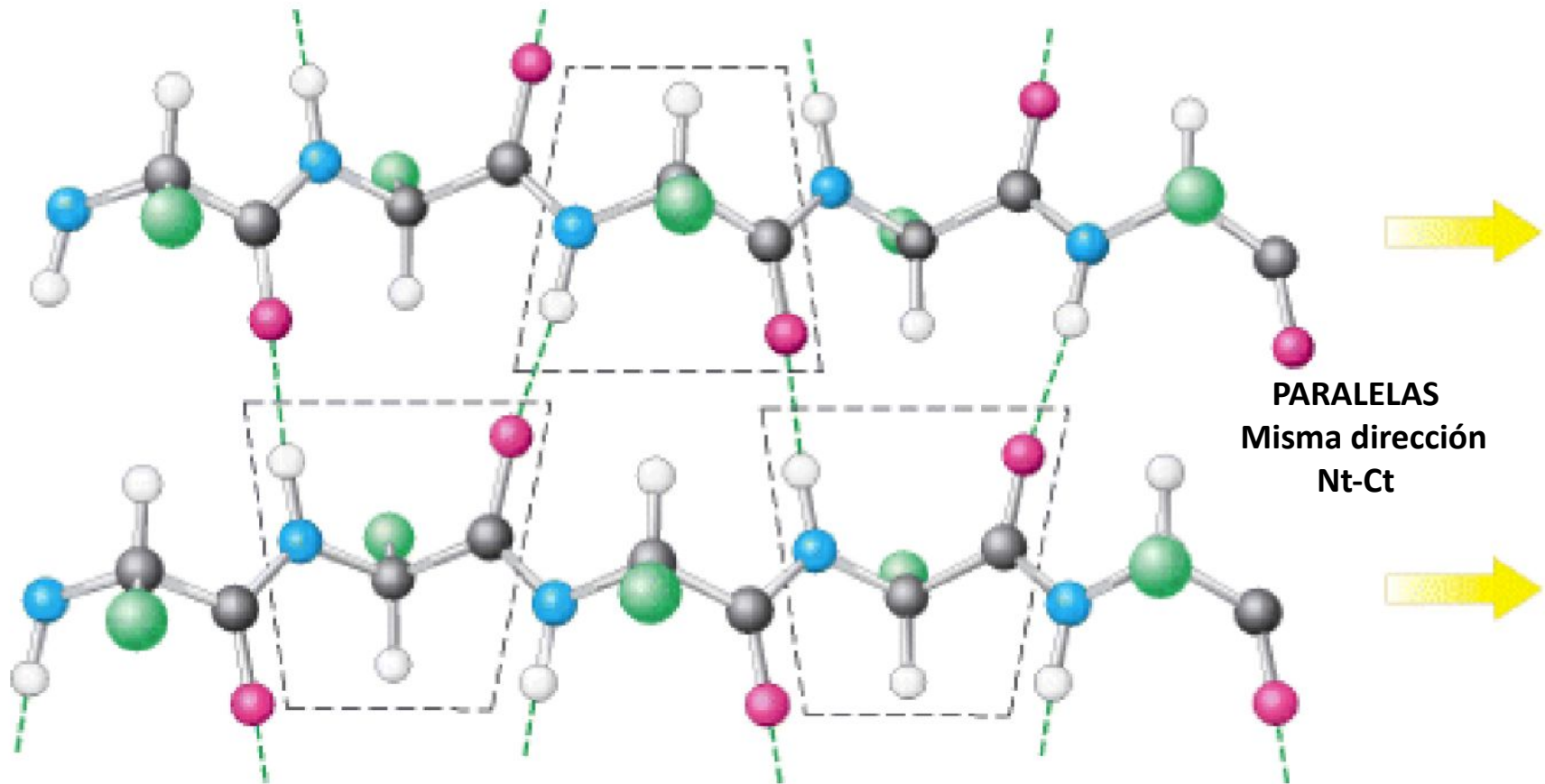
Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

- Las láminas beta se forma entre dos o más cadenas diferentes de polipéptido o entre diferentes segmentos de la misma cadena, cercanos o lejanos
- Estabilizadas por EDH entre los oxígenos carbonílicos (C=O) y los hidrógenos amida (N-H) de hébras adyacentes



- Los EDH en las láminas β conectan un aa con otro aa de la cadena adyacente

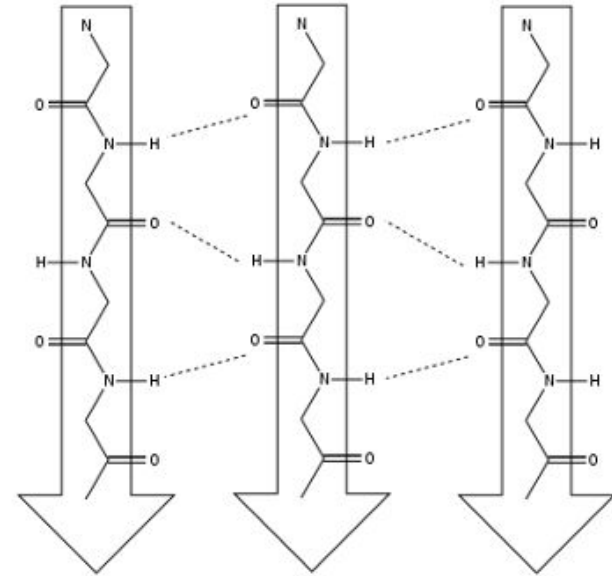
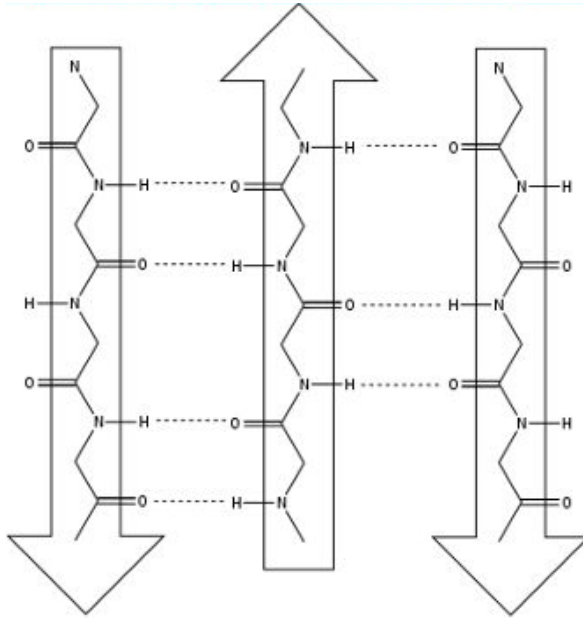
Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β



- EDH conectan 2 residuos de aa con 1 residuo de aa de la cadena adyacente

Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

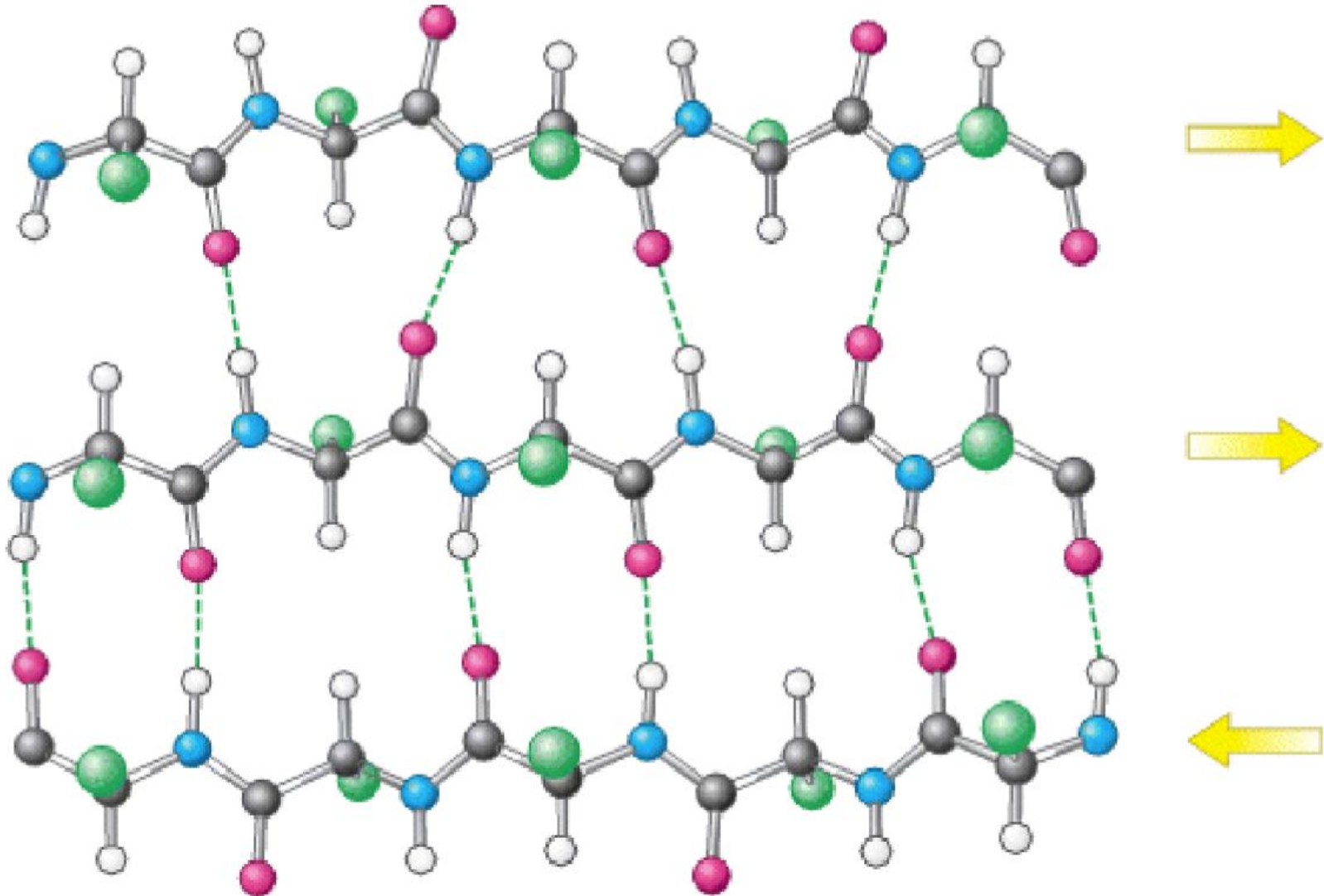
- Pueden ser hojas- β paralelas, antiparalelas o mixtas



- Las láminas beta antiparalelas son generalmente más estables que las láminas beta paralelas, debido principalmente a la geometría de enlace de hidrógeno más favorable entre las hebras

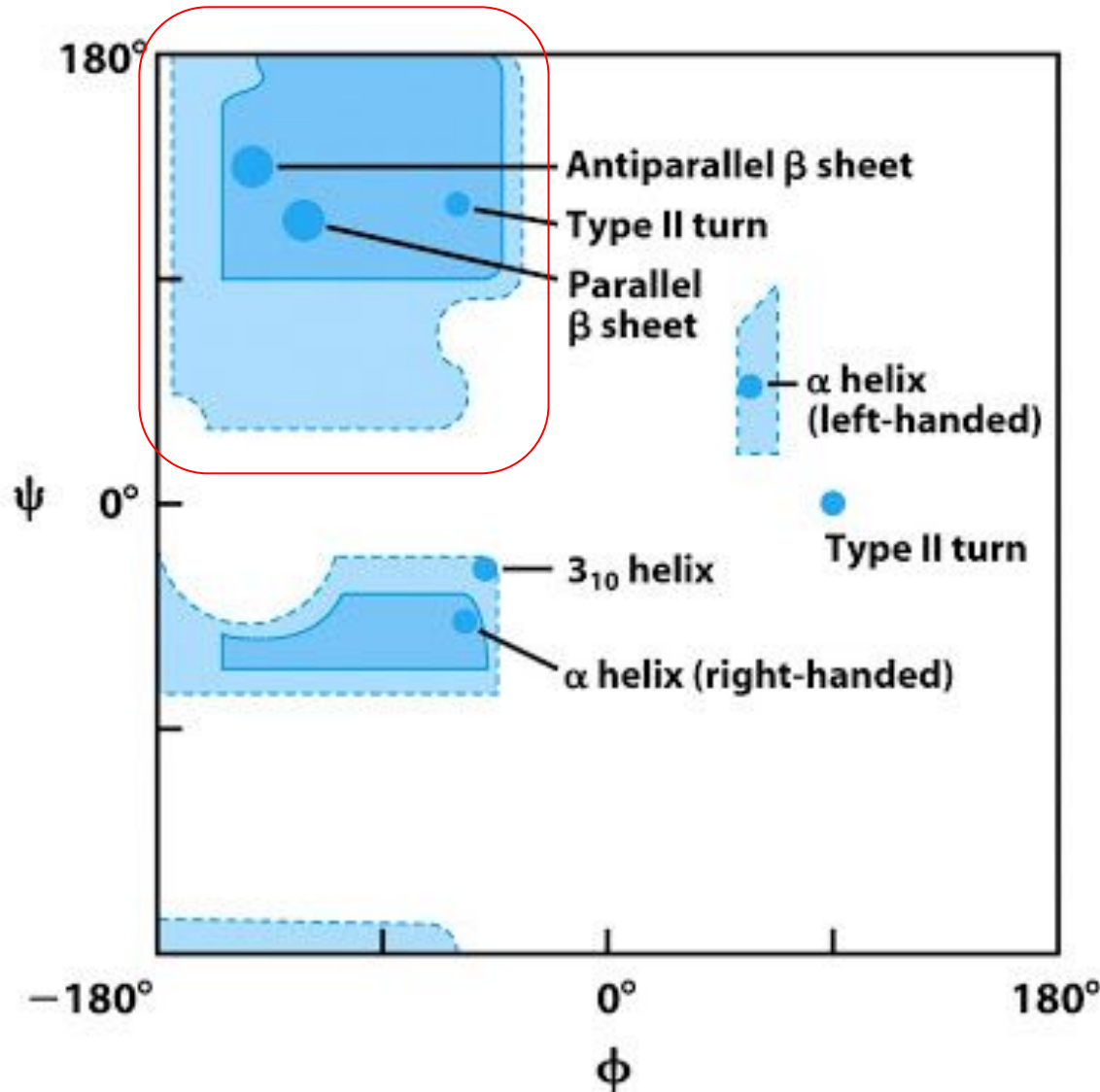
Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

MIXTAS



Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

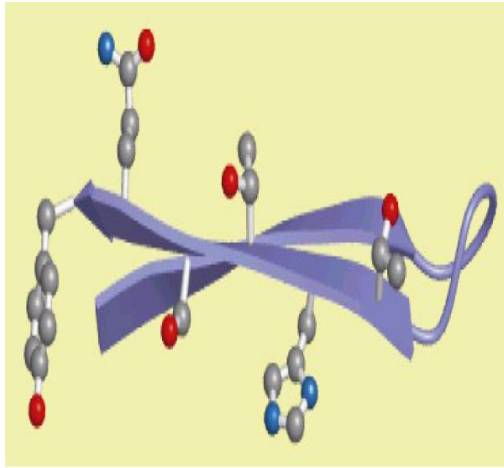
Gráfico de Ramachandran



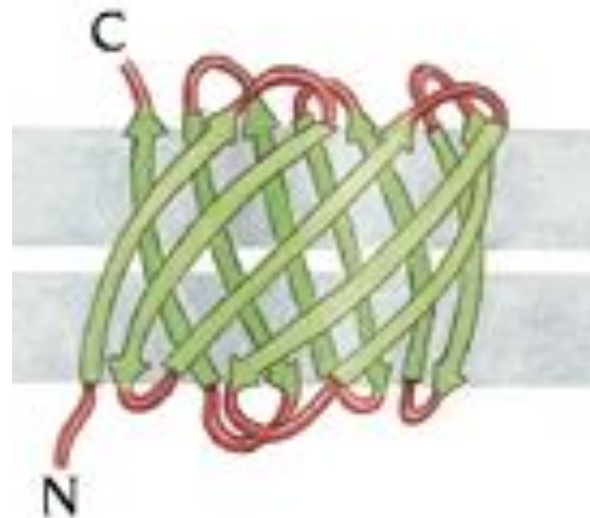
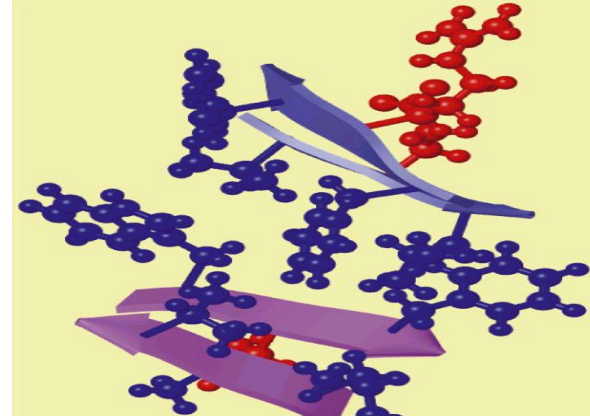
- Las hojas beta tienen ángulos de torsión característicos.
- La regularidad de estos sumado a los EDH contribuyen a la estabilidad e de la hoja beta

Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

- Los grupos R de los aa que la componen se proyectan alternativamente por encima y por debajo de la lámina

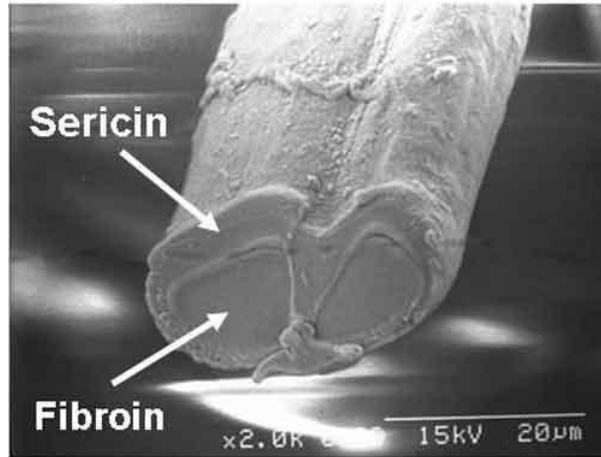


- Puede existir hojas beta anfipáticas, frecuentes en la superficie de las proteínas. Ejemplo porinas



Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β

- **Linus Pauling y Robert Corey** propusieron el modelo de la **hoja plegada beta** en 1951, y la **fibroína de la seda** fué el modelo de estudio



La fibroína es un tipo de proteína con carácter fibroso producida por algunos artrópodos, como el gusano de seda o las arañas durante la segregación del hilo.



Nephila clavipes (MaSp1)

GGAGQGGYGGLGXQGAGRGGQGAGA AAAAA

Abreviatura de amir

A = Alanina
G = Glicina
L = Leucina
Q = Glutamina
R = Arginina
S = Serina
Y = Tirosina

Nephila inaurata madagascariensis (MaSp1)

GGAGQGGYGGLGSQGAGRGGYGGQGAGA AAAAA

Espidroína-1 modelo (MaSp1)

QQG GYG GLG SQG A GRG GLG QQG A GAAAAAAGG A



Seda de araña
 $\phi \sim 1-10 \mu\text{m}$

Micro-estructura
 $0.1-1 \mu\text{m}$

Segmentos amorfos
(Ricos en glicina)

Segmentos cristalinos
(Ricos en alanina)

Nano-escala
 $\sim 10 \text{ nm}$

Conformación- β

Puentes de Hidrógeno

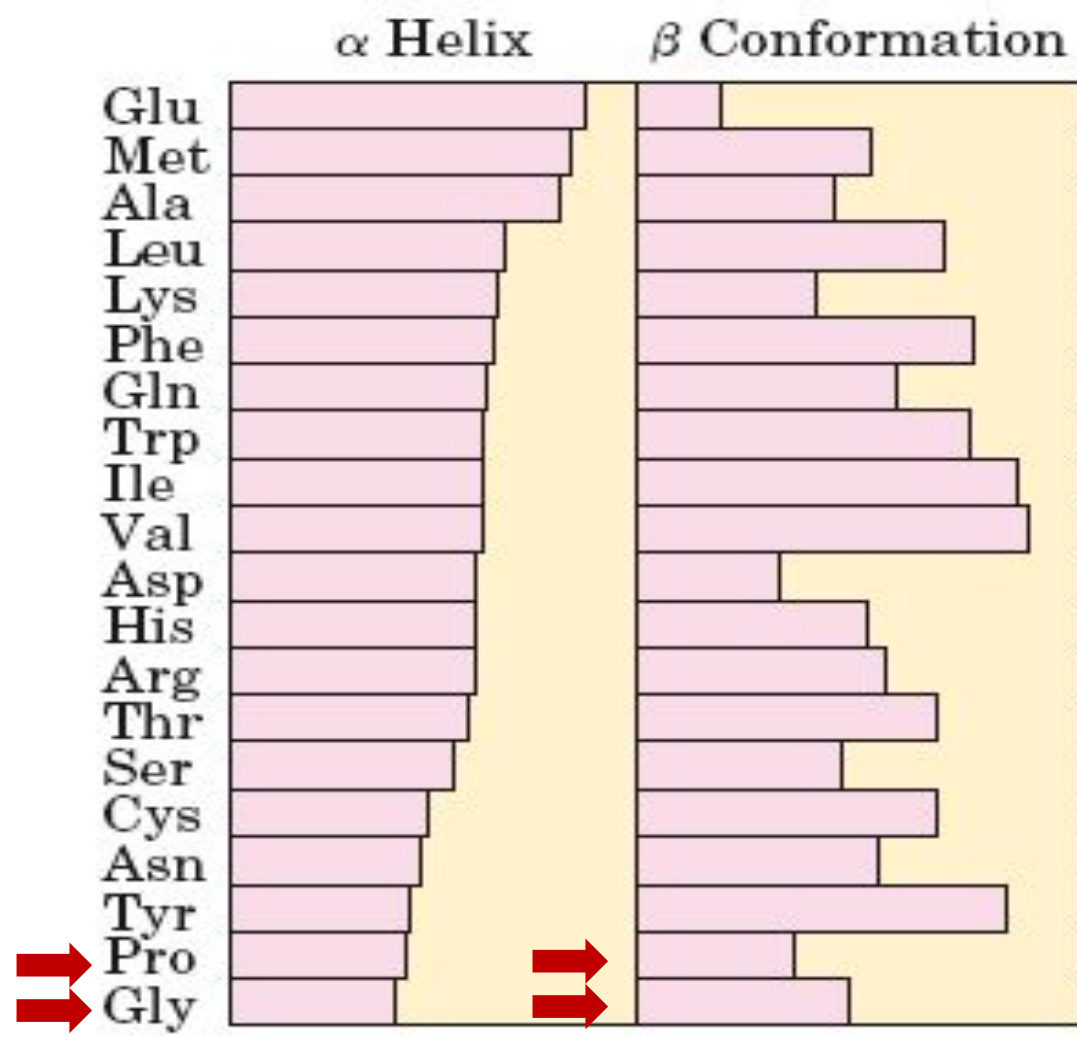
Escala molecular

● N
● C
● O
● H

Orientación macromolecular



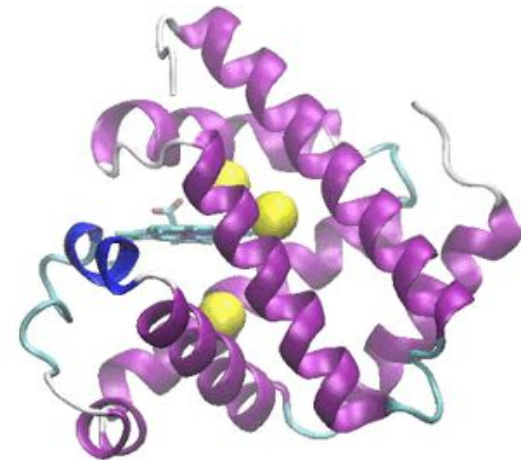
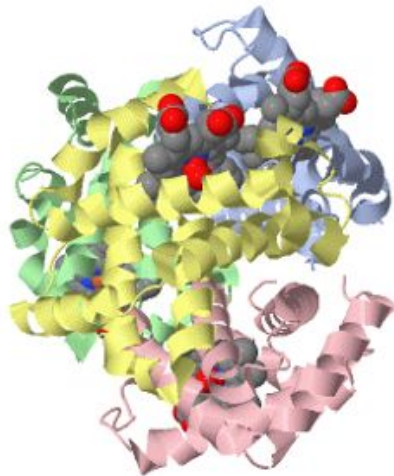
Estructura Secundaria: láminas β o hojas plegadas β



Estructura Secundaria

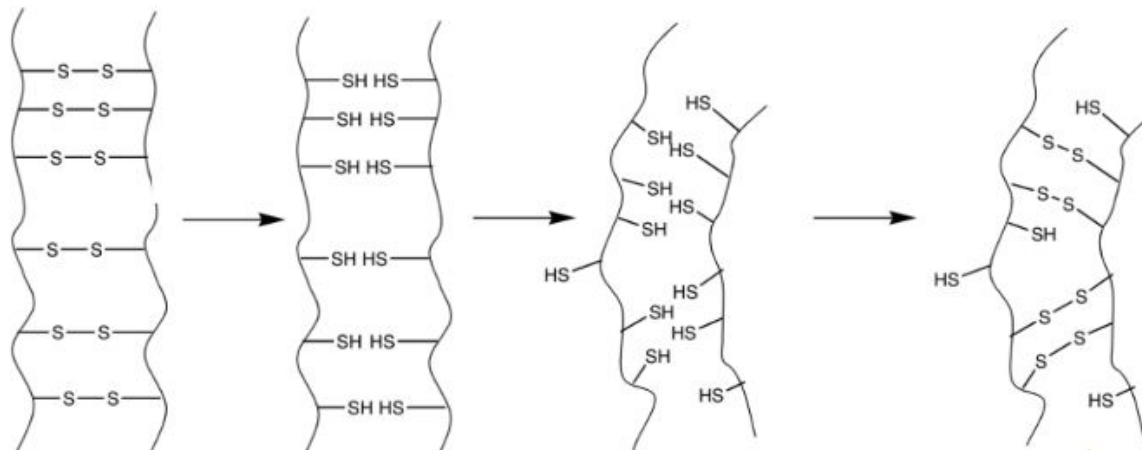
Proteína	Nro. Residuos	% de residuos en	
		α -hélice	hojas β
MIOGLOBINA	153	78	0
CITOCROMO C	104	39	0
LISOZIMA	129	40	12
RIBONUCLEASA	124	26	35
QUIMIOTRIPSINA	24	14	45
CARBOXILASA	307	38	17

Hemoglobina y mioglobina como ejemplos



Queratina como ejemplo

/mol

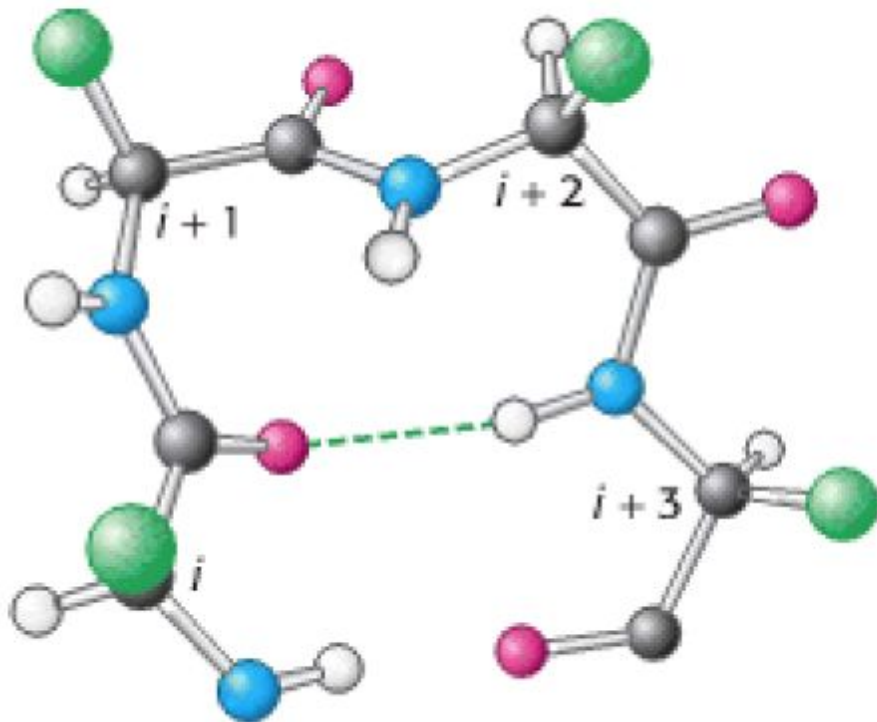


Estructuras no regulares

- bucles
- regiones desordenadas

Estructura Secundaria: bucles o giros beta

Regiones donde la cadena cambia bruscamente de dirección
Los giros o bucles son cortos y de ángulos definidos



Puente de hidrógeno entre
el C=O del residuo i y el H-N
del residuo $i+3$ de
la misma cadena

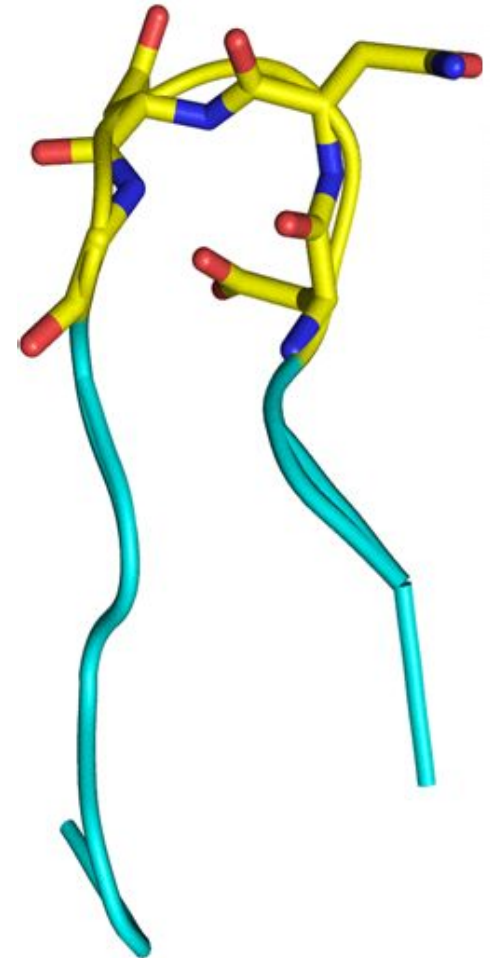
Estructura Secundaria: Giros α , β , γ , δ , π .

- Los más comunes son los giros β
- En general contienen 4 residuos de aa
- Gly y Pro son los aa más comunes en los giros

Prolina: favorecen curvas conformacionales más pronunciadas

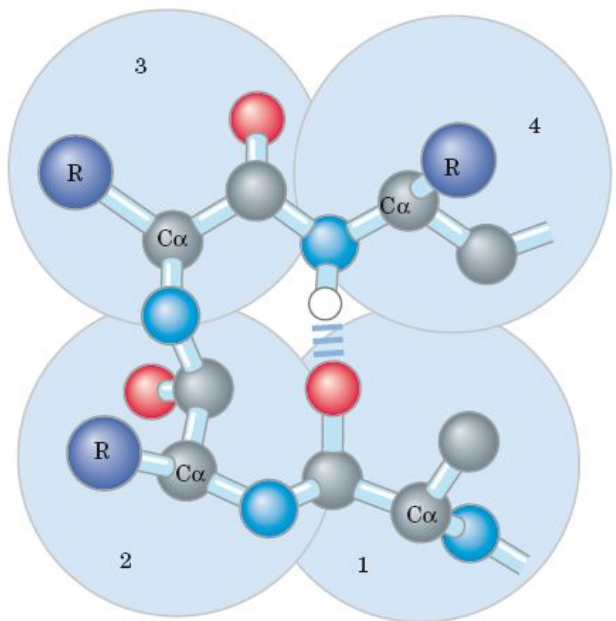
Glicina: cadena lateral mínima permite un empaquetamiento más apretado de los aminoácidos y favorece el giro

- Permiten que la cadena se doble sobre sí misma

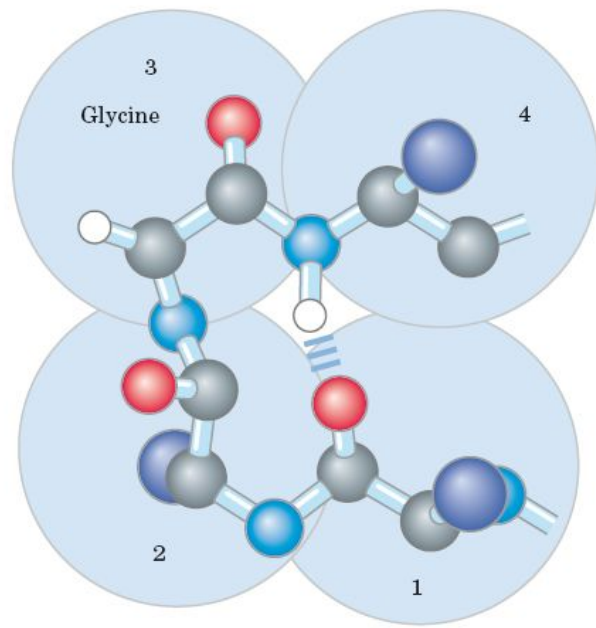


Estructura Secundaria: giros beta o bucles

(a) β Turns

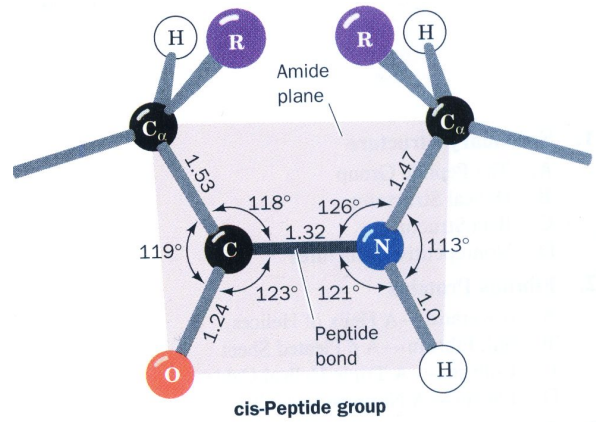


Type I

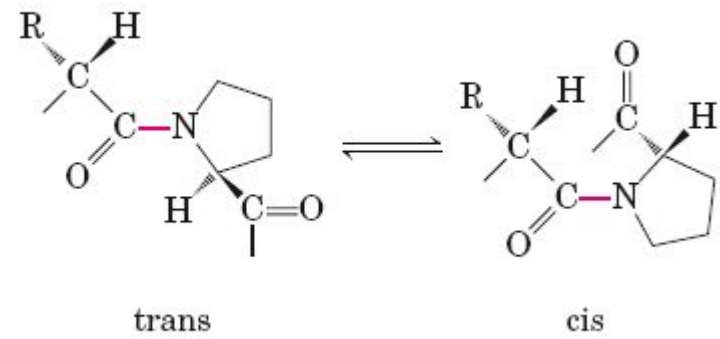


Type II

En el tipo 2
hay glicina
el 60% de las veces
y con frecuencia
en la posición 1 o 2 Prolina



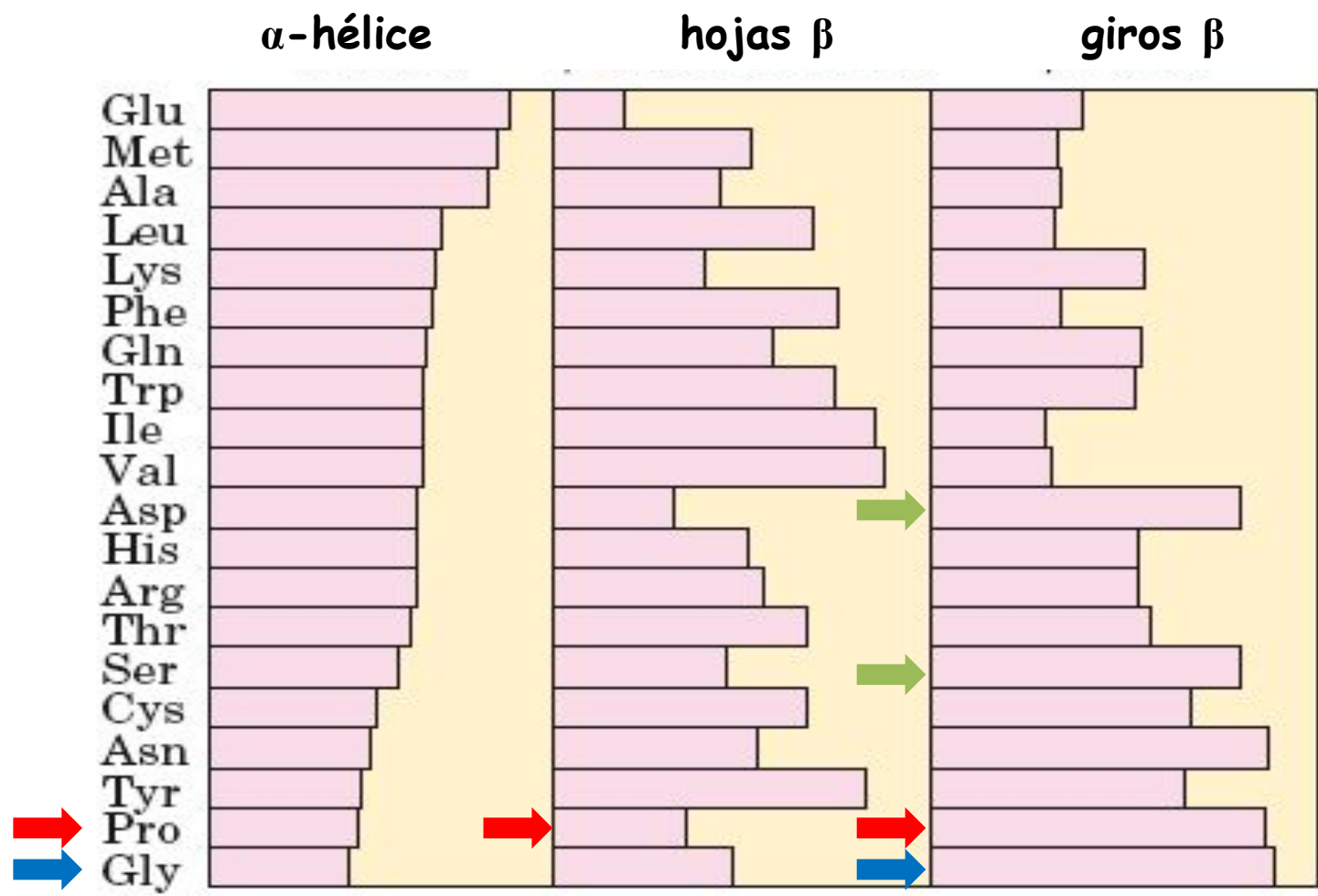
(b) Proline isomers



trans

cis

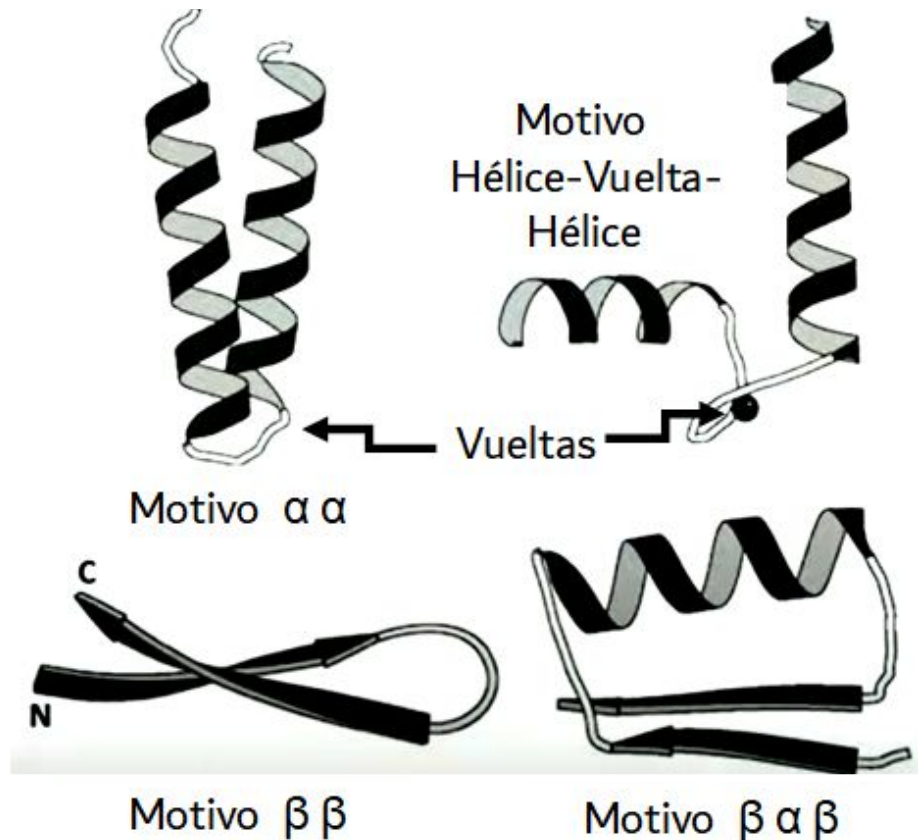
Estructura Secundaria:



Los giros y bucles contienen con frecuencia residuos hidrofílicos y se suelen encontrar en las superficies de las proteínas, expuestos al solvente y formando puentes de hidrógeno con el agua

Estructuras supersecundarias: Motivos proteicos

- Es una combinación específica de elementos de estructura secundaria (hélices alfa y hojas beta) que se conectan entre sí para formar un patrón geométrico reconocible.
- No es independiente: un motivo generalmente necesita estar integrado en el resto de la proteína para mantener su forma.



● Proteínas

Diferentes niveles estructurales

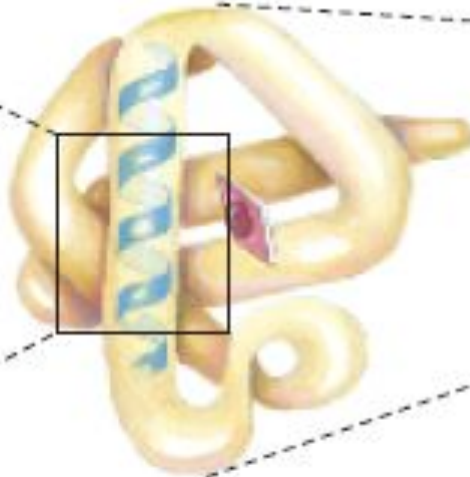
Estructura
Primaria

Lys
Lys
Gly
Gly
Leu
Val
Ala
His

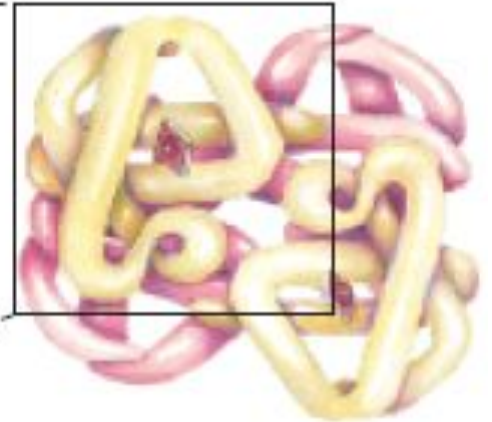
Estructura
Secundaria



Estructura
Terciaria



Estructura
cuaternaria



Estructura Terciaria



Describe cómo se disponen espacialmente los elementos de estructura secundaria e interactúan las cadenas laterales de los aminoácidos

En una proteína que se encuentra en el citosol los residuos hidrofóbicos estarán lejos del medio acuoso, en general hacia el interior de la proteína (leucina, valina, metionina, fenilalanina).

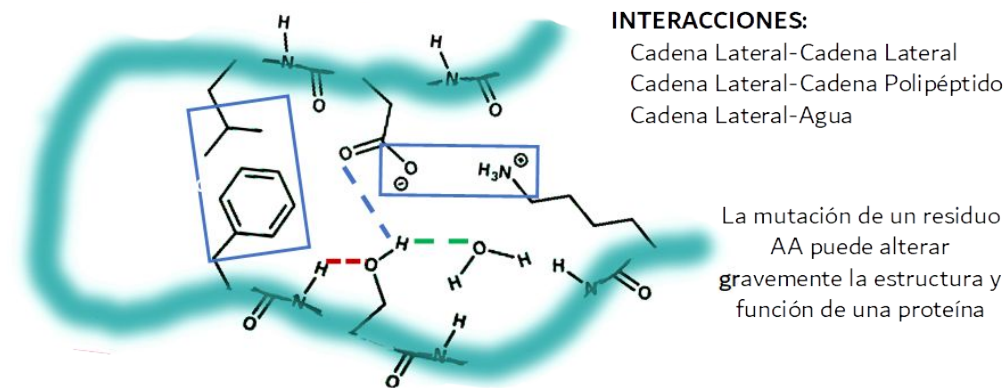
En la superficie de la proteína encontremos residuos polares (pero no solo polares)

Estructura Terciaria

Principales factores que estabilizan la estructura terciaria

y cuaternaria (para proteínas con más de un monómero)

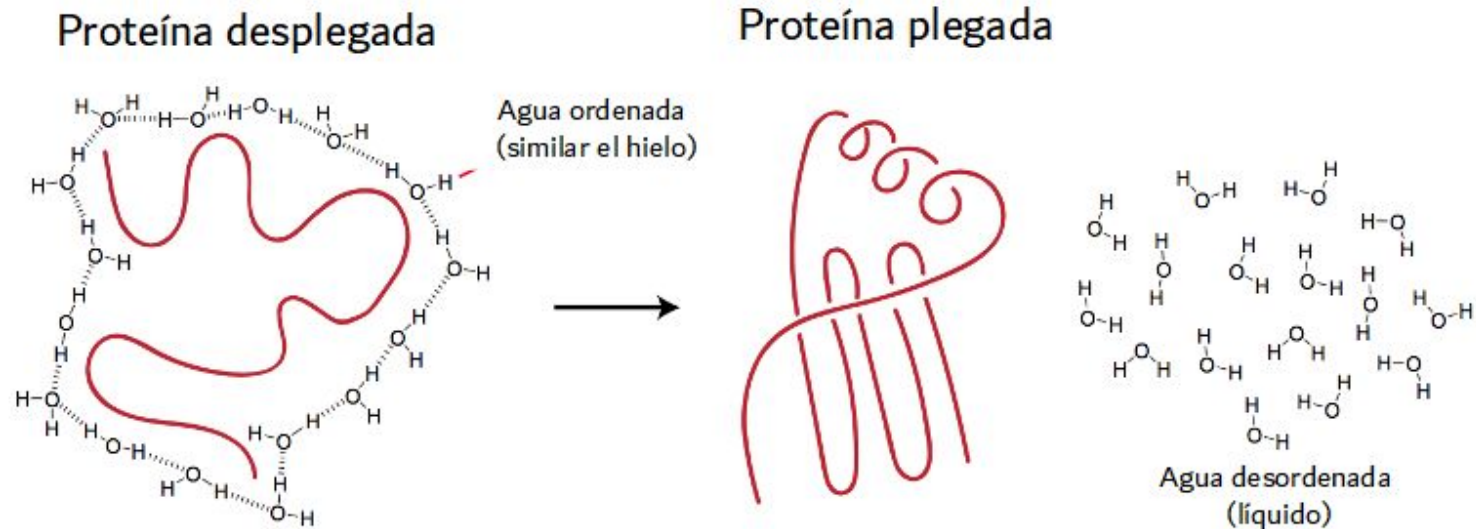
- El **efecto hidrofóbico** provoca que las cadenas laterales no polares tienden a mantenerse lejos del agua.
- **Interacciones débiles** entre cadenas laterales de los aa (enlaces de hidrógeno, tipo carga-carga, dipolo inducido-dipolo, etc.)
- **Interacciones débiles entre algunas cadenas laterales** de los aa con los átomos del “esqueleto” de la cadena polipeptídica.



- **Puentes disulfuro si los hay**

Estructura Terciaria

- El **efecto hidrofóbico** provoca que las cadenas laterales no polares tiendan a mantenerse lejos del agua.



La orientación de los grupos R hidrofóbicos hacia adentro de una proteína plegada reduce el orden del agua, generando un cambio de entropía favorable: **Efecto hidrofóbico**

Al maximizar las interacciones, generamos un estado termodinámico más favorable.

La **secuencia de aminoácidos** dirige el proceso de plegamiento en una **estructura 3D única**